

Docteur Marcel DESSERT

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

L'IODOBISMUTHATE DE QUININE

DANS LE TRAITEMENT DE

LA SYPHILIS

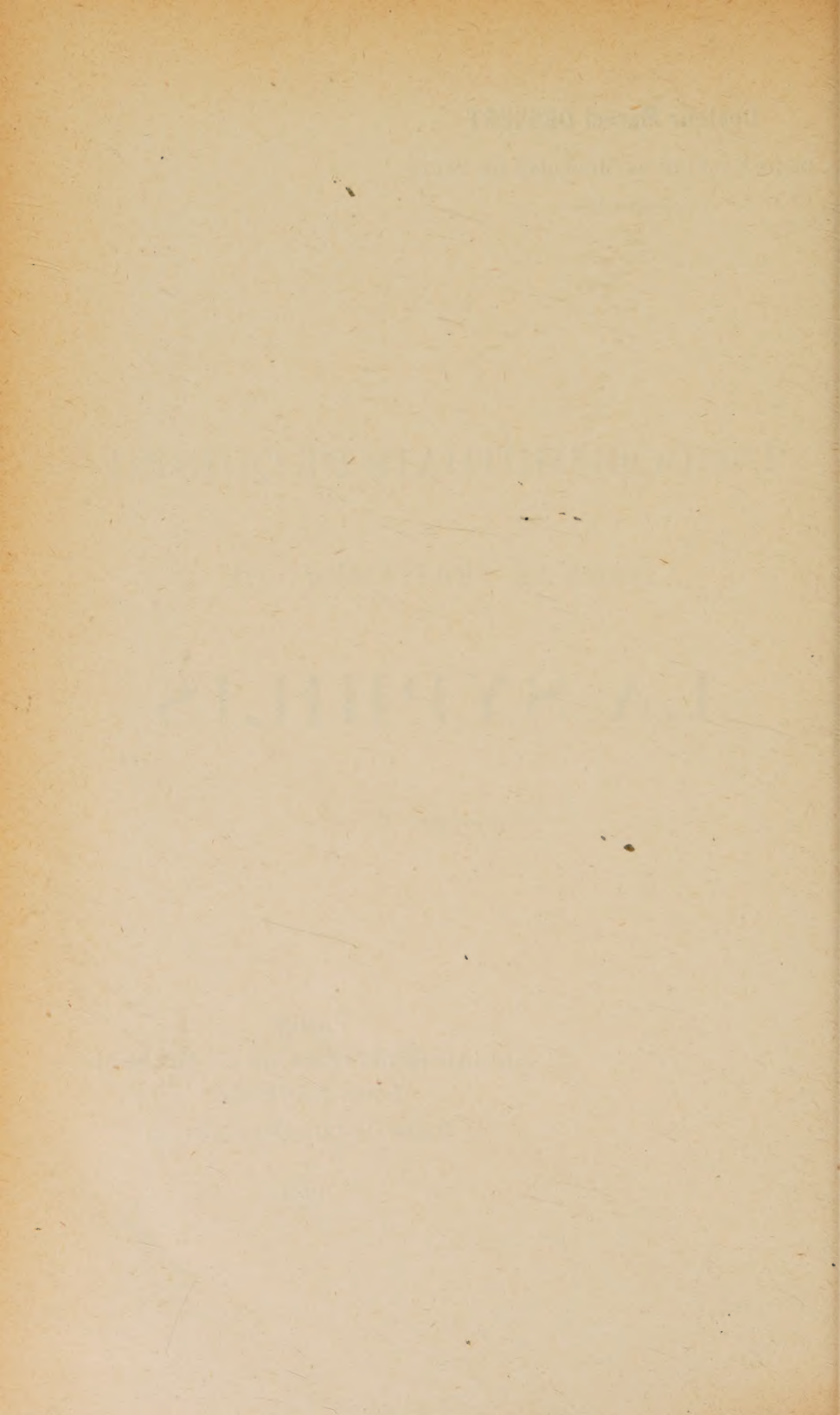
PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1922



A MON PÈRE

Dont la direction affectueuse
m'a été si précieuse.

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A mon Président de Thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
Professeur de Thérapeutique
Médecin de l'Hôpital Beaujon

En remerciement pour le grand
honneur qu'il m'a fait en accep-
tant de présider ma thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERGÉ

Médecin de l'Hôpital Broussais

Qui nous a inspiré l'idée de
cette thèse et dont l'enseignement
clinique nous a été si précieux au
cours de nos études médicales.

Hommage de notre très respec-
tueuse et profonde gratitude,

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. FOURNIER

Médecin de l'Hôpital Cochin

Qui nous a aidé de ses conseils
et fourni la plus grande partie des
matériaux de ce travail.

En témoignage de notre res-
pectueuse reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

MONSIEUR LE DOCTEUR BOURCY (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DELBET

MONSIEUR LE DOCTEUR ROUTIER

EXTERNAT

1920 MONSIEUR LE DOCTEUR LAUNAY

1920 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE LORIER

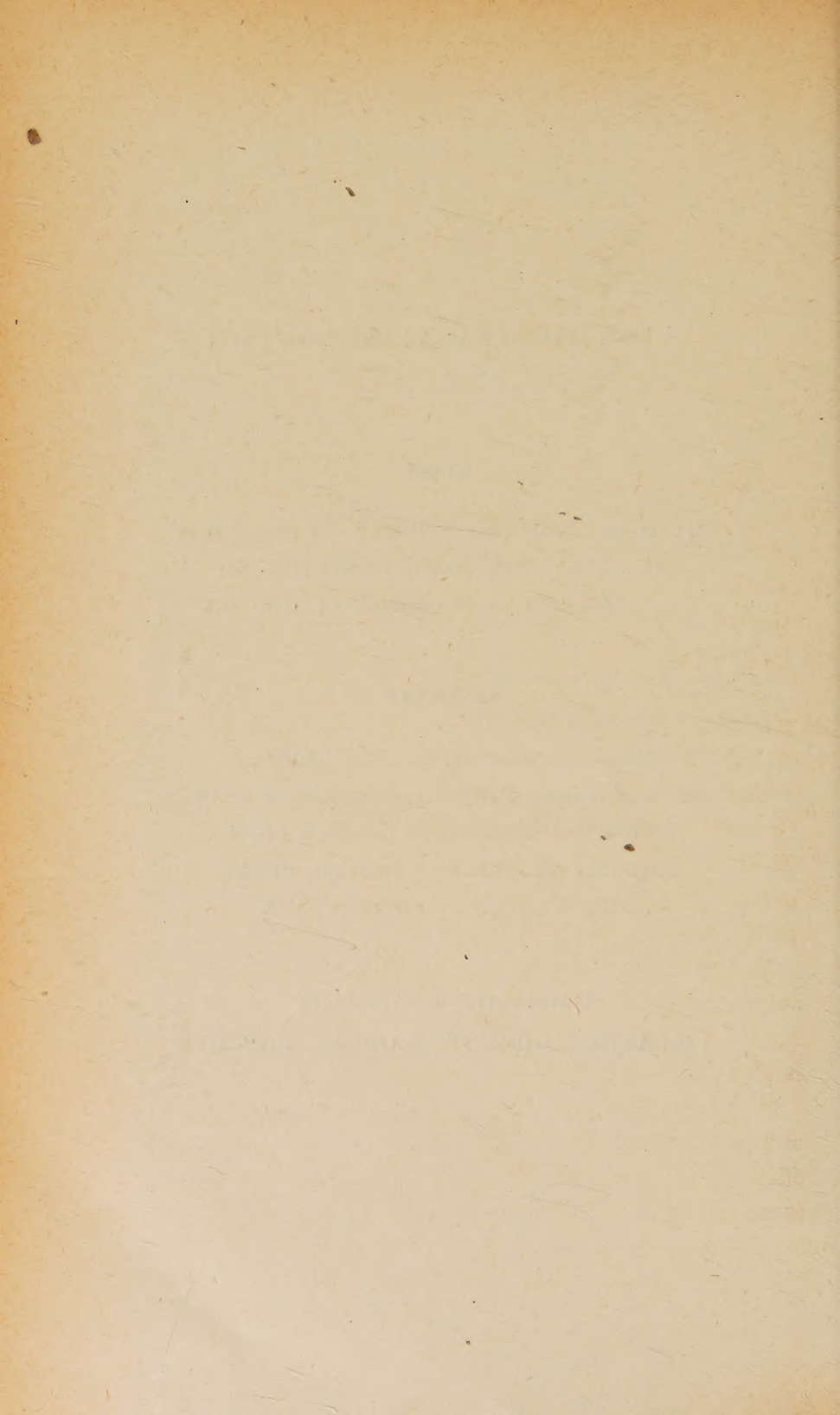
1920-1921 MONSIEUR LE DOCTEUR LION

1921-1922 MONSIEUR LE DOCTEUR BERGÉ

1922 MONSIEUR LE DOCTEUR RIVET

A MESSIEURS LES DOCTEURS

VILLANDRE, GUÉNOT, AZOULAY, ROBERTI



INTRODUCTION

Depuis les belles expériences de MM. Lazerac et Levaditi sur l'action du bismuth dans la syphilis expérimentale du lapin et dans la syphilis humaine, grâce aux recherches et aux nombreux essais concluants faits par MM. Fournier et Guénot, le traitement de la syphilis par le bismuth est devenu un des sujets les plus à l'ordre du jour.

Notre maître, M. le Docteur Bergé, ayant constaté dans son service à l'hôpital Broussais, les bons effets thérapeutiques de l'un de ses sels insolubles, l'iodobismuthate de quinine, nous donna l'idée d'en faire le sujet de cette thèse. Qu'il nous permette de lui en exprimer toute notre reconnaissance et de lui dire toute notre gratitude pour le bel enseignement que nous avons reçu de lui au cours d'une année d'externat passée dans son service.

M. le Docteur Fournier nous a reçu avec sa grande bienveillance habituelle. Sous sa direction et celle de M. Guénot, nous avons pu recueillir dans son service à l'hôpital Cochin la plus grande partie des matériaux de ce travail.

M. Lortat-Jacob a bien voulu nous ouvrir l'accès de son service à l'hôpital Saint-Louis où nous avons pu observer les effets du traitement sur de nombreux malades très intéressants, en particulier dans le groupe des arsénorésistants.

Enfin, nous avons été aidé dans nos recherches par MM. Azoulay et Roberti, internes des hôpitaux et par M. Aubry interne en pharmacie de l'hôpital Cochin.

Nous ne voulions pas commencer ce travail sans avoir rendu hommage à ceux qui nous en ont donné l'idée et qui nous ont dirigé ou aidé dans sa réalisation.

Nous les prions de vouloir bien trouver ici l'expression de notre bien profonde reconnaissance.

* * *

Après avoir fait rapidement l'historique de la question, nous étudierons dans ce travail :

1° Les caractères de l'iodobismuthate de quinine : son origine, sa constitution et sa préparation, sa localisation dans l'organisme, ses voies d'élimination.

2° Son action sur la syphilis à ses différentes périodes et dans ses différentes manifestations, rapportant quelques observations typiques et quelques résultats qui nous permettront d'en dégager l'action thérapeutique pour chacun de ces stades de la syphilis.

3° Les accidents dus au traitement.

4° La marche du traitement et la technique des injections.

5° Les avantages de la médication : son innocuité, la facilité de son emploi.

6° Enfin, nous tenterons de tirer quelques conclusions.

HISTORIQUE

En Italie, au siècle dernier, Massucci a, le premier essayé l'action du bismuth sous forme de pilules de protoiodure dans le traitement de la syphilis secondaire, mais cette médication interne ne fut pas poursuivie.

En 1889, Balzar fit à la Société de Biologie un compte rendu de ses « expériences sur la toxicité des sels de bismuth en vue d'un traitement possible de la syphilis par ce métalloïde ». Les expériences avaient été faites sur le chien en employant sans précautions des sels particulièrement toxiques et l'apparition de stomatites ulcéro-membraneuses graves l'avaient amené à rejeter l'usage du bismuth en thérapeutique humaine comme trop toxique.

En 1914, Sauton étudia l'action du bismuth sur le bacille de Koch et, en 1916, continuant ses recherches avec M. Robert il démontra que le bismuth possède une action préventive et, dans une certaine mesure, curative sur la spirillose des poules et la trypanosomiase.

En 1921, MM. Lazerac et Levaditi firent, le 30 mai, un compte rendu à l'Académie des Sciences où ils conclurent que le tartrobismuthate de potassium et de sodium exerce une action thérapeutique curative incontestable sur la syphilis expérimentale du lapin et sur la spirillose spontanée de cet ani-

mal. Le 1^{er} août, ils firent à la même Académie des Sciences une nouvelle note où ils donnèrent les bons résultats qu'ils avaient obtenus chez l'homme sur des cas de syphilis primaire, secondaire et tertiaire.

Des essais concluants furent alors faits par M. Fournier dans son service de l'hôpital Cochin avec la collaboration de M. Guénot. Les résultats de leurs essais ont fait l'objet de deux communications: une première, en octobre 1921 à l'Académie des Sciences et une seconde à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, en novembre 1921.

Depuis plusieurs mois, M. Fournier étudiait l'action des injections intraveineuses de quinine à hautes doses et de 914 dans le traitement de la syphilis. Cherchant alors, parmi les différents sels de bismuth, ceux qui pouvaient donner les meilleurs résultats il eut l'idée d'associer dans l'iodobismuthate de quinine la triple action de l'iode, de la quinine et du bismuth.

Caractères de l'Iodobismuthate de Quinine

ORIGINE

Ce corps a été préparé, sur les conseils de M. Fournier, par M. Aubry interne en pharmacie de son service à l'hôpital Cochin, dès le mois de juin 1921. MM. Fournier, Guénot et Azoulay poursuivaient, nous l'avons vu, une série d'expériences au sujet de l'action combinée de la quinine et du 914. Ils employaient le chlorhydrate de quinine qu'ils administraient par la voie intraveineuse. Ils pensaient à une action adjuvante de la quinine bien légitime, puisque celle-ci était et reste encore le remède de choix contre l'hématozoaire du paludisme. Si elle n'a pas la même action spécifique vis-à-vis du tréponème, du moins peut-on supposer qu'elle vient en quelque sorte renforcer l'action de l'arsenic et préparer le terrain pour son action spirillicide ultérieure.

Avec les arsenicaux, il n'était pas possible de faire entrer dans la même molécule de la quinine et de l'arsenic. Il fallait donc les employer séparément; avec le bismuth, par contre, il n'en est plus de même. La chimie nous montre que l'on peut fort bien associer, molécule à molécule le bismuth à la quinine, à condition de les unir au moyen de l'iode, par suite de

formation d'iodure double de bismuth et de quinine, dénommé plus couramment iodobismuthate de quinine. La réaction d'ailleurs est générale; elle s'applique à tous les alcaloïdes et à certains corps possédant une structure chimique voisine de ces derniers. En plus de la quinine et du bismuth, l'iodobismuthate de quinine renferme donc de l'iode, autre médicament antisypilitique incontestable, très employé sous forme d'iodure dans le traitement de la syphilis tertiaire.

PRÉPARATION

M. Aubry n'a pas indiqué son mode exact de préparation mais on peut l'obtenir en se servant de la réaction de Dragendorff renversée. Cet auteur signale comme réactif général des alcaloïdes une solution d'iodobismuthate de potassium qui au contact des alcaloïdes donne une précipité rouge orangé, insoluble dans l'eau.

Ainsi préparé, l'iodobismuthate de quinine se présente sous forme d'une poudre extrêmement fine, d'un beau rouge orangé, insoluble dans l'eau, soluble dans l'acide azotique avec mise en liberté d'iode. Il contient en moyenne 30 o/o de bismuth, 50 o/o d'iode et 20 o/o de quinine. C'est un produit parfaitement stable, toujours identique à lui-même et d'une conservation indéfinie. Il n'y a donc pas de crainte de le voir se transformer comme certains arsenicaux, en composés beaucoup plus toxiques, sous l'influence d'agents extérieurs tels que l'air ou l'humidité.

MODE D'EMPLOI

L'iodobismuthate de quinine par suite de son insolubilité dans l'eau ne peut être employé qu'en suspension dans l'huile. Il faut employer l'huile d'olives pure, lavée à l'alcool suivant le procédé du codex, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'alcool n'entraîne plus d'acides gras libres. Avec une concentration de la suspension à 10 o/o, un centimètre cube de la solution correspondra à dix centigrammes d'iodobismuthate de quinine.

Nous décrirons plus loin les doses à employer et la technique des injections.

LOCALISATION DANS L'ORGANISME

Le mécanisme d'absorption par l'organisme de tous les sels insolubles introduits par injection est bien mal connu et la question des transformations subies est des plus embrouillées. Le bismuth est-il mis en liberté ou forme-t-il une combinaison avec les substances protéiques? voilà une question qui paraît bien difficile à résoudre. Il est rapidement entraîné par la circulation sous une forme inconnue et se localise dans presque tous les tissus. Dalché et Villejean ont dosé le bismuth qui s'était accumulé dans les différents organes d'un chien, auquel ils avaient déterminé une intoxication chronique. Ils donnent les chiffres suivants d'oxyde de bismuth :

Pour 15 gr. de foie..... 2 milligrammes d'oxyde

»	glandes salivaires...	6	»
»	rein.....	6 1/3	»
»	rate.....	9 1/2	»

On remarque la grosse quantité contenue dans les glandes salivaires.

VOIES D'ÉLIMINATION

Le bismuth passe rapidement dans les divers liquides de l'organisme. M. Aubry a indiqué dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie*, en date du 1^{er} janvier 1922, un procédé particulièrement sensible pour la recherche du bismuth dans les urines au moyen du réactif de Léger modifié par lui. M. Demelin l'a aidé dans ses recherches et c'est dans la thèse de ce dernier sur le traitement de la syphilis par le bismuth (thèse de Paris, année 1922) que nous puiserons la plus grande partie des résultats que nous allons donner.

Dans les *urines*, on retrouve la présence du bismuth 18 heures après l'injection de sels solubles, 24 heures après pour les sels insolubles et en particulier pour l'iodobismuthate de quinine. La durée de l'élimination est très longue et on a pu en constater la persistance 25 jours après la dernière piqûre d'une série d'un total de 1 gr. 50. La notion de cette longue durée de l'élimination est importante à connaître car elle prouve l'existence d'un véritable bain bismuthé de tout l'organisme qui reste longtemps soumis à son action. On constate souvent que les urines émises par les malades traités se colorent en noir et laissent au fond du bocal, si elles y ont séjourné assez longtemps, un dépôt noir de sulfure de bismuth. Ce dépôt se formerait par la fermentation de l'urine sous l'influence d'agents microbiens car si on stérilise les urines il ne se produit plus.

Le bismuth passe en notable quantité dans la *salive* 18 heures après une injection de sels solubles, et 22 après pour les sels insolubles.

Au moyen du tube de Carnot, Aubry et Demelin ont pu prélever de la *bile* dans le duodénum d'un malade et y ont constaté la présence de bismuth.

On le trouve toujours en grande quantité dans les *matières fécales* sous forme de sulfure de bismuth. On suppose que l'excrétion se fait surtout au niveau du gros intestin; en effet, chez les animaux morts d'intoxication par le bismuth, on a toujours trouvé une coloration noire de cette partie du tube digestif.

Le bismuth se retrouve aussi dans les *larmes* et dans la *sueur*. On a pu le constater pour la sueur en plaçant des petits tampons de ouate dans les creux axillaires des malades auxquels on avait fait une injection de pilocarpine.

La recherche dans le *sang* a été faite par Aubry et Demelin qui en ont constaté la présence.

Enfin, on trouve également le bismuth dans le *liquide céphalo-rachidien* 18 à 34 heures après la première piqûre et il s'y maintient pendant très longtemps. Nous verrons en étudiant l'action dans la syphilis nerveuse l'importance que présente ce fait, surtout quand on se rappelle que l'arsenic n'y a jamais été trouvé au cours du traitement par les arsénobenzènes.

Syphilis Primaire

Obs. 1 (*service de M. Fournier*) J.... H.... cimentier, 28 ans. 10 août 1921. Trois chancres du fourreau datant de 15 jours. Adénopathie inguinale typique. Tréponèmes constatés en grande abondance. Albumine o.

Du 10 au 30 août, 11 injections de o gr. 20.

13 août, les tréponèmes disparaissent.

18 août, les chancres sont cicatrisés.

30 septembre, aucun accident. Wassermann +.

4 octobre, adénopathie très diminuée persiste légère. Albumine o.

Du 4 octobre au 23 octobre, 7 injections à o gr. 30.

12 octobre, adénopathie a disparu.

16 octobre, petit liseré. Albumine o.

19 octobre, liseré a un peu augmenté.

23 octobre, Wassermann négatif.

30 novembre, Wassermann négatif.

23 décembre, Wassermann négatif.

1^{er} février, Wassermann négatif.

2 avril, Wassermann négatif.

Obs. 2. (*service de M. Fournier*). D... M..., 26 ans, mécanicien. 30 septembre 1921. Deux gros chancres phagédéniques sous-prépuciaux. Un chancre du méat. Début il y a 3 semaines, adénopathie inguinale typique. Phimosis et balanite intense.

Wassermann + + + +. Albumine o.

Du 1^{er} au 26 octobre, 12 injections de o gr. 30.

7 octobre, le malade décalotte.

14 octobre, amélioration très sensible. Albumine 0.

30 octobre, chancre complètement cicatrisé. Wassermann +.

27 novembre, très légère induration. Micropolyadénite. Liséré. Wassermann négatif.

18 décembre, Wassermann négatif.

29 janvier 1922, Wassermann négatif.

18 avril, Wassermann négatif.

Obs. 3 (service de M. Fournier). C... A..., 26 ans, employé de bureau.
28 octobre 1921. Chancre du prépuce datant de trois semaines avec énorme induration, adénopathie bi-inguinale très marquée. Albumine 0. Wassermann + + + + . Tréponèmes constatés.

Du 31 octobre au 25 novembre : 12 injections à 0 gr. 30.

2 novembre, tréponèmes disparus.

7 novembre, chancre cicatrisé.

14 novembre, adénopathie a diminué.

25 novembre, adénopathie persiste légère. Alb. 0. Wassermann + + + +

Du 7 décembre au 7 février : 10 injections à 0 gr. 30.

23 décembre, Wassermann + + + +

2 février, + + +.

Du 15 mars au 8 avril : 8 injections à 0 gr. 30.

14 avril, Wassermann négatif.

Obs. 4 (service de M. Fournier). G... P..., 22 ans, polisseur. 5 novembre 1921. Chancre mixte du frein datant de 15 jours. Adénopathie bi-inguinale dure aphlegmasique. Tréponèmes constatés. Wassermann négatif. Albumine 0.

Du 7 novembre au 3 décembre : 12 injections à 0 gr. 30.

9 novembre, tréponèmes disparus.

15 novembre, Wassermann + + + +

18 novembre, amélioration du chancre $3/4$ cicatrisé.

25 novembre, chancre cicatrisé. Albumine 0.

2 décembre, adénopathie très diminuée. Wassermann +.

Du 11 décembre au 29 janvier : 10 injections à 0 gr. 30.

1^{er} janvier, va très bien. Wassermann +.

5 février, Wassermann négatif.

RÉSULTATS OBSERVÉS SUR 27 CHANCRES TRAITÉS DANS
LE SERVICE DE M. FOURNIER

1. *Recherche des tréponèmes* faite 16 fois, on a constaté leur disparition :

9 fois le premier jour ;
6 fois le deuxième jour ;
1 fois le troisième jour.

2. *Cicatrisation complète.*

11 chancres moyens : 1 en 3 jours ;
3 en 6 jours ;
7 en 8 à 10 jours.

11 gros chancres : 4 en 12 jours ;
4 en 15 jours ;
3 en 20 jours.

3 chancres énormes avec phymosis en 30 jours ;
2 chancres mixtes en 15 et 20 jours.

3. *Wassermann* sur 17 cas suivis assez longtemps :

3 négatifs avant restent négatifs ;
3 faibles + deviennent(+ + + +) le premier mois et négatifs les 4 mois suivants ;

8 fortement positifs (+ + + +) deviennent négatifs

3 fortement positifs (+ + + +) deviennent faiblement positifs +.

4. *Douleur locale* dans deux cas.

5. *Stomatite* 2 fois dont 1 nécessite interruption momentanée du traitement.

6. *Liséré* dans un tiers des cas.

Action dans la Syphilis primaire

Nous n'avons cité qu'un très petit nombre d'observations. La marche des faits est en effet sensiblement la même dans toutes les observations recueillies; leur critique permet de dégager les conclusions suivantes :

1. *Action sur le tréponème.* — Leur disparition a été constatée 24 à 48 heures après la première injection dans près de la moitié des cas et 24 à 48 heures après la deuxième dans tous les autres, excepté un seul où on ne l'a constatée qu'après la troisième injection.

En examinant la sérosité recueillie par ponctions des ganglions de l'adénopathie chancreuse, on a pu constater leur disparition des ganglions vers le quatrième jour.

2. *Cicatrisation.* — Pour les chancres érosifs, elle débute vers le 3^e ou 4^e jour pour devenir complète en général vers le 8^e ou le 10^e jour. De très gros chancres ulcéreux ont cicatrisé complètement vers le 15^e ou le 20^e jour.

Le processus inflammatoire est très heureusement influencé. Un malade porteur d'un gros chancre ulcéreux sous préputial, ayant déterminé un phimosis avec œdème énorme, transformant la verge en battant de cloche, pouvait décalotter au vingtième jour. Le chancre était complètement cicatrisé au bout de un mois et demi : résultat remarquable si on le com-

pare aux résultats si lents obtenus dans les cas analogues avec le mercure ou même avec les arsénobenzènes.

On est frappé en général au cours de la cicatrisation du chancre par l'action sur l'induration chancreuse qui se ramollit et cède très rapidement.

L'adénopathie diminue dès les premières injections peut-être d'une façon plus rapide qu'avec les arsénobenzènes et elle disparaît en général. Une énorme adénopathie cervicale satellite d'un chancre de l'amygdale a cédé en trois semaines.

3. *Action sur la réaction de Wassermann.* Pour en donner une idée exacte il nous est nécessaire de ne faire état que de malades suivis d'une façon régulière et pendant le plus grand laps de temps. Or on connaît l'indiscipline habituelle des syphilitiques et leur insouciance vis-à-vis de leur maladie si grave pourtant mais si peu douloureuse et si bien jugulée dans ses manifestations extérieures par le traitement au début, qu'ils cessent rapidement de se faire soigner. Nous n'avons voulu nous baser que sur des malades dont les Wassermann ont été faits tous les mois et depuis plus de six mois. Nous ne pouvions mieux trouver que dans le service de M. Fourmaux, malgré le grand nombre de malades traités, nous n'avons pu conserver pour une statistique rigoureuse que 17 résultats. Sous sa direction et celle de M. Guénot, les réactions sont faites avec le plus grand soin par le chef de laboratoire avisé qu'est M. Schwartz. Presque toutes les réactions ont été recherchées par l'emploi pour chacune d'elles des trois techniques de Bauer, Bordet-Wassermann, Calmette et Massol :

a) *A la période présérologique.* — Trois malades soignés pour des chancres datant de moins de 14 jours ont conservé un Wassermann négatif.

b) *A la période sérologique.* — Chez trois malades ayant des chancres moins récents, le Wassermann d'abord faiblement positif est devenu fortement positif, puis négatif après un mois de traitement, il est resté tel — Huit Wassermann fortement positifs ont pu être rendus négatifs au bout d'un mois de traitement — Enfin, sur les 17 cas, 3 n'ont pu être négativés complètement et ont conservé des Wassermann faiblement positifs.

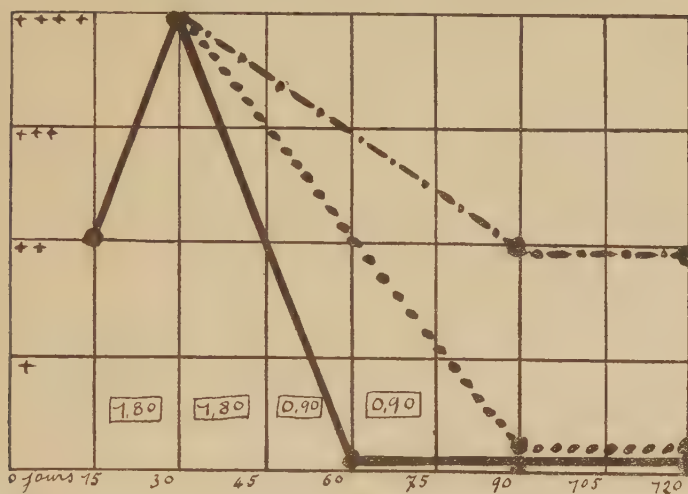
Nous avons tenté de résumer ces résultats dans la courbe numéro 1.

L'apparition d'accidents secondaires chez les malades traités n'a jamais été signalée.

En somme, la cicatrisation des lésions se fait en très peu de temps, peut-être très légèrement moins vite qu'avec les arsénobenzènes. Par contre, l'induration et l'adénopathie sont un peu plus rapidement influencées. La réaction de Wassermann est peut-être négativée d'une façon moins rapide mais paraît se maintenir négative d'une façon aussi durable.

SYPHILIS PRIMAIRE

Courbes de la réaction de Wassermann



Courbe N° 1

Trois groupes de faits observés sur 14 cas de chancres traités après le 15^e jour :

La courbe ——— 8 fois observée.

La courbe 3 fois observée.

La courbe . — . — . 3 fois observée.

Les doses injectées sont encadrées.

Syphilis secondaire

Obs. 5 (*service de M. Fournier*). L... F..., 36 ans, frappeur. 26 juillet 1921. Chancre sous préputial datant de 60 jours. Phimosi. Plaques muqueuses énormes du fourreau du scrotum, de l'anus, de la langue, des lèvres, des joues, de la narine. Roséole thoracique peu marquée, confluente, érythémateuse à la face.

Syphilides papuleuses à la face, au cou, aux avant-bras, à la paume de la main, à la plante des pieds. Adénopathie bi-inguinale marquée.

Paludisme ancien. Ethylisme. Etat général mauvais. Dentition en mauvais état. Gros foie. Grosse rate. Wassermann + + + +

Du 27 juillet au 15 décembre : 5 injections à 0 gr. 20. Le 29 juillet les plaques muqueuses sèchent pour disparaître en partie le 1^{er} août et complètement le 3 août date à laquelle les papules et la roséole ont également disparu. Le 10 août, le malade décalotte. Liséré; pas de stomatite.

20 août, Wassermann + + + +

Du 15 septembre au 20 décembre : 12 injections à 0 gr. 30.

16 octobre, Wassermann + +. Bien. Rien aux dents.

6 novembre, Wassermann +. L'état général est bon. Le foie et la rate ont beaucoup diminué de volume.

1^{er} janvier 1922. Wassermann négatif.

Obs. 6 (*service de M. Fournier*). Ch... R..., 23 ans, chaudronnier. 25 octobre 1921. A eu en juillet un chancre de l'amygdale gauche. Présente actuellement : gros ganglions cervicaux, durs, aphlegmasiques. Plaques muqueuses de la langue, de l'amygdale. Plaques hypertrophiques de l'anus. Quelques papules disséminées du tronc. Wassermann + + + +

Du 27 octobre au 20 novembre : 10 injections à 0 gr. 30.

31 octobre, plaques muqueuses cicatrisées.

7 novembre, papules disparaissent.

7 novembre, ganglions cervicaux disparaissent.

9 novembre, plaques hypertrophiques de l'anus cicatrisées.

18 novembre, léger liseré gingival à mâchoire inférieure. Wassermann

++++

Du 27 novembre 1921 au 19 mars 1922 : 15 injections de 0 gr. 30.

5 février 1922, Wassermann ++

26 mars 1922, Wassermann +++.

Obs. 7 (service de M. Bergé). V... M..., 25 ans, chauffeur. 28 mars 1922. Cicatrice de petit chancre de la rainure datant de 3 mois soigné pour chancre mou. Roséole érythémateuse intense du tronc et des membres. Pléiade ganglionnaire gauche. Wassermann ++++

Du 27 mars au 20 avril : 12 injections à 0 gr. 30.

30 avril, la roséole a complètement disparu.

17 avril, les ganglions ont diminué de moitié.

20 avril, Wassermann négatif.

A partir du 25 avril, on fait une injection par semaine à 0 gr. 30.

20 mai, Wassermann négatif. Pas de liseré.

Obs. 8 (service de M. Fournier). O... J..., garçon de café. 5 décembre 1921. Phimosis avec gros œdème rouge dur et non douloureux ayant débuté, il y a quinze jours, sans que le malade ait vu d'ulcérations avant. Légère adénite inguinale droite. Un peu de bouffissure du visage. Pâle. Ebauche du bruit de galop. Grosse albuminurie (3 grammes). Wassermann 4 fois +.

15 décembre, albumine 3 gr. Injection de 0 gr. 10.

20 — — 2 gr. — 0 gr. 10

23 — — 1 gr. — 0 gr. 10,

25	—	—	0,90	—	0 gr. 10.
27	—	—	1,75	—	0 gr. 10.
1 ^{er} janvier 1922	—	—	3,50	—	0 gr. 10.
2 janvier. Diète lactée.					
3 janvier	, albumine 1 gr. 50. Injection de 0 gr. 10.				
6	—	—	0,90	—	0 gr. 10.
10	—	—	0,60	—	0 gr. 20.
13	—	—	0,75	—	0 gr. 20.
15	—	—	0,50	—	0 gr. 30.
17	—	—	1 gr.	—	0 gr. 30.

Le Wassermann est toujours positif. L'état général est bon, le poids a augmenté de 1 kg. 500.

RÉSULTATS OBSERVÉS SUR 26 MALADES TRAITÉS
DANS LE SERVICE DE M. FOURNIER

1. *Recherche des tréponèmes*, faite 2 fois, a montré leur disparition après la deuxième injection.

2. *Cicatrisation complète*. — La roséole disparaît du 5^e au 7^e jour.

Les plaques muqueuses suivant leur étendue du 7^e au 12^e jour.

Les papules en général vers le 10^e jour ; toutes avant le 20^e jour.

3. *Wassermann* sur 18 cas suivis assez longtemps :

8 fortement positifs sont devenus négatifs, les 6 mois suivants.

7 fortement positifs sont devenus partiellement positifs, les 6 mois suivants.

2 fortement positifs sont devenus partiellement positifs un mois après, mais, 6 mois après, étaient redevenus fortement positifs.

1 négatif est devenu fortement positif quinze jours après pour devenir négatif les 5 mois suivants.

4. *Pas de douleur locale* signalée.

5. *Stomatite légère* dans deux cas.

6. *Liseré* dans le tiers des cas.

Action dans la Syphilis secondaire

Toutes les observations étant calquées les unes sur les autres, nous n'en avons cité qu'un petit nombre. Leur critique permet de tirer les conclusions suivantes :

La *roséole* disparaît après la deuxième ou après la troisième injection.

Les *plaques muqueuses* érosives plates ou papulo-érosives de la bouche disparaissent en général, vers le 7^e jour. Les syphilides papulo-hypertrophiques des organes génitaux ou de l'anus sont un peu plus rebelles mais cèdent vers le 12^e jour.

Les *papules* deviennent d'abord rose chair, puis, elles noircissent vers le 8^e jour, pour disparaître vers le 12^e jour.

Les *douleurs ostéosopes* disparaissent au 10^e jour.

Dans l'*alopécie*, on constate l'arrêt de la chute des cheveux vers le 15^e jour et leur repousse est annoncée par un fin duvet vers le 20^e jour.

La *syphilis pigmentaire* n'est pas influencée et on constate la persistance du Collier de Vénus.

Dans les *néphrites syphilitiques secondaires* l'albuminurie est très heureusement influencée ainsi qu'en font foi l'observation 8 et les observations 27 et 28 que nous avons dû citer plus loin, car la part étiologique de la syphilis ou celle de la

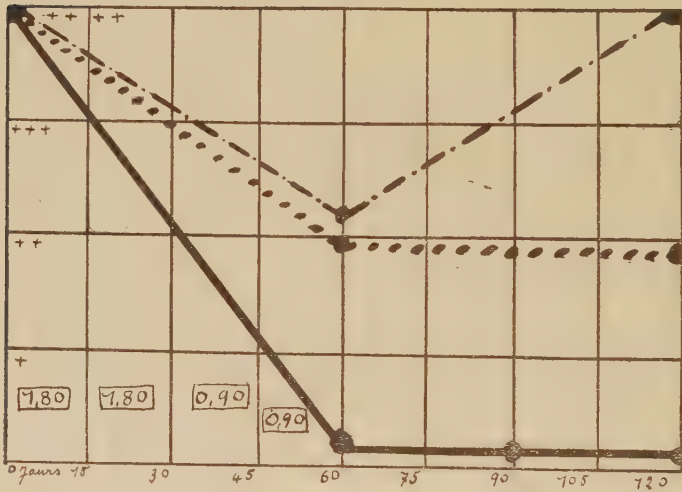
tonicité arsenicale étaient difficiles à déterminer. Il y a lieu de conduire, dans ces cas, le traitement plus doucement en injectant 0 gr. 15 trois fois par semaine ; on voit alors l'albumine disparaître assez rapidement des urines et l'état général du malade s'améliorer.

Réaction de Wassermann. — Comme pour les résultats relatés au sujet de la syphilis primaire et pour les mêmes motifs, nous ne ferons état pour fixer les idées que de 18 malades traités et suivis régulièrement dans le service de M. Fournier. La critique des résultats observés chez des malades suivis moins régulièrement amène d'ailleurs aux mêmes conclusions. Dans la moitié des cas (9 sur 18) la négativation complète a pu être obtenue au bout de 4 à 6 semaines de traitement et elle s'est maintenue depuis. Dans un peu plus du tiers des cas (7 sur 18), la réaction n'est devenue que faiblement positive et elle est restée telle. Enfin, dans quelques cas rares (2 sur 18), rendue faiblement positive, elle est redevenue fortement positive après une période d'arrêt du traitement.

Nous avons cherché à finir ces résultats dans la courbe numéro 2.

SYPHILIS SECONDAIRE

Courbes de la réaction de Wassermann



Courbe N° 2

Trois groupes de faits observés sur 17 cas :

Courbe ——— 8 fois observée.

Courbe 7 fois observée.

Courbe. — . — . 2 fois observée (chez des malades soignés irrégulièrement).

Les doses habituelles sont encadrées.

SYPHILIS MALIGNE PRÉCOCE TYPE QUEYRAT

Obs. 9. Malade présenté par M. Azoulay à Société de Dermatologie et Syphiligraphie (séance du 9 février 1922).

D... M..., 22 ans, manœuvre ; entré le 5 janvier 1922 dans le service. de M. Fournier, dit avoir constaté en mai 1921 un chancre de la rainure et du frein avec adénite et deux mois plus tard une éruption généralisée pour laquelle un médecin lui fait 36 piqûres de benzoate de mercure à raison de 3 par semaine sans obtenir aucune amélioration, au contraire : apparition de larges ulcérations sur la jambe, fatigue, fièvre, douleurs.

Le traitement est interrompu depuis 2 mois $1/2$ quand le malade entre dans le service de M. Fournier.

On constate alors : cicatrice de chancre induré de la rainure : éruption généralisée faite de papules réunies par places en véritables placards à contours polycycliques et de très nombreuses ulcérations dont l'une très large à fond sanieux avec piqueté hémorragique, à bords nets, couleur chair musculaire, taillés à pic ; onyxis et périonyxis des 3^e et 4^e orteils droits ; adénopathie inguinale droite typique ; rien du côté des muqueuses ; pas de tréponèmes dans les lésions ; Wassermann positif ; état général mauvais ; douleurs ; impotence ; fièvre.

Du 6 janvier au 3 février : 12 injections à 0 gr. 30.

13 janvier. Ulcérations en voie de cicatrisation. La fièvre tombe.

20 janvier. Toutes les ulcérations sont au $3/4$ cicatrisées.

30 janvier. Toutes les lésions sont cicatrisées même l'onyxis et le périonyxis. L'adénopathie est au $3/4$ disparue. Léger liseré.

3 février. Wassermann partiellement positif.

On peut rapprocher de l'observation de ce malade celle d'un malade analogue présenté à la même séance par M. Léri et dont les accidents ont disparu après 6 injections à 0 gr. 20.

L'action a donc été très rapide et très efficace sur ces cas de syphilis maligne précoce que M. Queyrat, présent à la séance, a déclaré rentrer dans la forme isolée et décrite par lui.

Syphilis tertiaire

Obs. 10 (service de M. Fournier). R... J...., 27 ans, cordonnier. 9 juillet 1921. A eu en 1917 un chancre de la verge suivi d'une roséole traitée par 2 piqûres de 914 seulement. Il y a trois mois a eu des gomme ulcérées de la face dorsale de la main gauche traitées par de l'iodure de potassium. Actuellement : gomme ulcérée de la narine droite du volume d'une noisette, ayant débuté il y a 3 semaines, avec coryza et rhinite ; plaques secundo-tertiaires serpigineuses sur les avant-bras. Bègue, pâle, mauvais état général, très mauvaise dentition. Wassermann ultra-positif 4 doses.

Du 9 au 26 juillet : 6 injections d'un total de 1 gr. 70 avec, par erreur, une injection de Stovarsan, 1 gr. 20.

14 juillet, plaques guéries.

18 juillet, gomme nasale très améliorée.

23 juillet, cicatrisation complète.

29 juillet, Wassermann positif, 3 doses.

2 août. Liseré bismuthique gingival avec réaction légère de la gencive inférieure un peu tuméfiée. Au niveau de la deuxième molaire droite, ulcération avec tuméfaction et douleur.

Le 6 septembre, la stomatite persiste.

Du 6 septembre au 18 octobre, on fait 2 gr. 40 de Novar.

Le 6 octobre, la stomatite est guérie mais on note la pigmentation de la gencive du côté droit.

27 octobre, Wassermann positif, 3 doses.

1^{er} novembre, il ne reste plus qu'un liseré léger.

Du 1^{er} au 31 décembre on fait au malade 2 piqûres par semaine à 0 gr. 20 et 0 gr. 30 sans constater aucune modification des gencives.

Le 3 décembre, Wassermann positif, 2 doses.

En janvier 1922, février, mars et avril, on fait une piqûre par semaine à 0 gr. 30.

Le 18 février, Wassermann négatif.

Le 24 avril, Wassermann faiblement positif, 1 dose.

Obs. 11 (service de M. Fournier). V... L..., 43 ans, chauffeur. Syphilis ignorée totalement. 1^{er} décembre 1921. Large ulcération, probablement tertiaire, gommeuse, reposant sur une base dure et siégeant sur le bord gauche de la langue. Pas d'adénopathie. Pas de douleur. Pas de saignement. Wassermann positif, 4 doses.

Du 5 décembre 1921 au 12 janvier 1922 on fait 12 injections à 0,30.

23 décembre, lésion cicatrisée avec cicatrice un peu blanche et dure.

4 janvier, Wassermann positif, 4 doses.

En janvier, février, mars et avril, on fait presque toutes les semaines une injection à 0,30.

12 février, Wassermann négatif.

10 avril, Wassermann négatif.

1^{er} mai, Wassermann négatif.

Obs. 12 (service de M. Bergé.) M... P..., 60 ans, ingénieur-construc-teur, 22 mars 1922, entre parce qu'il a eu un petit ictus (sans doute lié à une artérite cérébrale légère). Ne sait pas comment il a été amené. Aurait eu un petit chancre à 20 ans. Il n'est pas désorienté, n'est pas agité. Très loquace, parle avec un luxe de détails extraordinaire de ses inventions. La parole est trainante avec un léger achoppement mais ce pendant bonne prononciation des mots d'épreuve. Ecrit correctement et fait des multiplications correctes, mais lentes.

Les pupilles, égales, réagissent à la lumière. Réflexes rotuliens exagérés, pas de Babinski. Marche normale, pas de Romberg. Pas d'incontinence. On conclut qu'il n'est pas P. G. mais original. Cœur. Deuxième bruit éclatant et musical. Tension 21-11 au Pachon.

Leucoplasie linguale des plus typiques, généralisée à toute la langue.

Trainée de syphilide tertiaire circonée, serpigineuse des plus typiques sur le tronc et sur la cuisse droite.

Wassermann dans le sang ultra-positif, 4 doses. Ponction lombaire. Liquide très hypertendu clair.

Albumine 0,20. Lymphocytose 0,5 au m/m³. Wassermann positif.

Du 25 mars au 25 avril : 12 injections à 0 gr. 30.

26 avril. La plaque circonée est complètement cicatrisée et il ne subsiste plus que de légères taches de pigmentation. Wassermann négatif.

4 mai. La leucoplosie linguale n'a pas bougé, on continue le traitement par une injection à 0 gr. 30 par semaine.

Obs. 13 (service de M. Lortat-Jacob). E..., 46 ans, boulanger. 3 avril 1922. A eu un chancre, il y a 20 ans, pour lequel il a été traité par 3 séries de 20 injections de Benzoate de mercure à 3 mois d'intervalle, dit qu'il n'a eu aucun accident depuis.

Depuis un mois, tuméfaction testiculaire droite volumineuse, dure, indolore, véritable galet.

Le testicule droit est trois fois plus volumineux que le gauche avec perte complète de la sensibilité. On porte le diagnostic de sarcocèle syphilitique. Réflexes normaux. Pupilles égales réagissent à la lumière. Pas de leucoplasie. Très mauvaise dentition. Wassermann positif, 4 doses.

Du 3 au 29 avril, on fait 12 injections à 0 gr. 30.

Le 10 avril, le testicule a diminué d'un tiers.

Le 15 avril, les deux testicules sont sensiblement égaux.

25 avril, la sensibilité testiculaire est revenue.

5 mai. On continue le traitement par une injection par semaine à 0 gr. 30. Wassermann positif (trois doses).

Obs. 14 (communiquée par MM. Fournier, Guénot et Azoulay).

B... J..., 51 ans, receveur d'omnibus.

Il y a 30 ans, a eu un chancre soigné par du sirop Gibert pendant six mois. Aucun autre accident. Engagé volontaire pendant la guerre, ne se plaignait de rien jusqu'en décembre 1920 où il a ressenti quelques douleurs intercostales qui l'obligèrent à cesser son travail. Douleur thoracique antérieure à la toux.

En juillet 1921, s'aperçoit d'une tumeur de la paroi sternale. Gêne respiratoire surtout la nuit avec légers accès de dyspnée et crises larvées. Angor.

Depuis juillet, la tumeur a grossi et avant de rentrer dans le service de M. Fournier, le malade est soigné pour abcès froid et même ponctionné (fait curieux à la suite de cette ponction sanguine la tumeur aurait diminué et le malade aurait été moins gêné pour respirer). Examen du malade. On voit une vaste tumeur siégeant au niveau de la partie droite du sternum et des 2^e, 3^e, 4^e, 5^e et 6^e. espaces intercostaux dans leur partie antérieure et droite; circulation collatérale. Des battements de la tumeur sont visibles à jour frisant.

Le cœur bat dans le troisième espace gauche sous le mamelon. La tumeur anévrysmale bat dans les 3^e, 4^e, 5^e et 6^e, espaces droits. Elle est douée d'un mouvement d'expansion en masse caractéristique. On ne note pas de thrill.

La matité cardiaque est agrandie, à droite, par la matité anévrysmale et la matité totale prend la forme d'un chapeau de gendarme. L'auscultation de la pointe du cœur montre des bruits normaux. Au niveau de l'ectasie bruit de roulement précédé et suivi d'un claquement. Sensation de deux cœurs dans la poitrine à la palpation.

Les artères ne sont pas dures; tous les pouls sont faibles, en retard sur la pulsation cardiaque. La voix changée a pris un timbre féminin. Pas d'inégalité pupillaire. Pas de névralgie phrénique. Pas de point

Guénot, de Mussy. Pas de hoquet. Pas de vomissements. Pas de toux. Les bruits de déglutition sont normaux. Réflexes normaux. Pas de signes de tabès. Etat général assez bon. Wassermann ultra-positif.

En octobre 1921, on fait une série de 12 injections à 0 gr. 20. La tumeur continue à augmenter de volume et fait une saillie de plus en plus volumineuse. Vingt jours après le début du traitement, le malade a une syncope en montant un escalier et le lendemain, on voit au niveau de la cicatrice de la ponction faite avant son entrée un hématome sous-cutané qui fait redouter une rupture. Dans les jours suivants, on constate une diminution considérable de la tumeur qui a complètement disparu, quarante jours après le début du traitement. Le malade est moins gêné pour respirer, il n'a plus eu d'accès de dyspnée, ni de crises d'Angor.

En décembre, on refait une nouvelle série de 12 piqûres à 0 gr. 20.

On constate tout d'abord une réapparition de la tumeur qui régresse ensuite.

Action dans la Syphilis tertiaire

Action sur les gommès. — Les gommès crues ou ramollies se résorbent très rapidement en général avant le 10^e jour. Après l'ulcération, les gommès cutanées, (observation 10) cèdent vers le 15^e jour, la cicatrice d'abord rouge, pâlit et reste blanche avec une très légère aréole pigmentée. Les gommès ulcérées de la langue cicatrisent en dix à quinze jours laissant une cicatrice blanchâtre (observation 11).

Action sur les syphilides tertiaires. — Les syphilides tuberculeuses groupées disparaissent en une vingtaine de jours laissant une cicatrice dont la pigmentation s'atténue lentement (observation 12). Les syphilides tuberculo-ulcéreuses guérissent dans le mois laissant une cicatrice blanchâtre.

Action sur la leucoplasie buccale. — Elle n'est pas influencée par le traitement (observation 12).

Action sur la syphilis testiculaire. — Le sarcocèle diminue rapidement de volume (observation 13) et nous avons vu la sensibilité testiculaire réapparaître après vingt jours de traitement.

Action sur les lésions osseuses. — Nous n'en avons pas reproduit d'observations à cause de l'impossibilité dans laquelle nous étions d'en donner les radiographies indispensables. La douleur cède très rapidement de même que l'infiltration des parties molles. La tuméfaction osseuse diminue en même

temps. A la radiographie, l'ombre en fuseau diminue de largeur et à la fin du traitement on a pu constater au niveau du fuseau très diminué une opacité totale de l'os que l'on a pu supposer être due à un dépôt de bismuth opaque aux rayons.

Actions sur les lésions cardiaques et artérielles. — Dans les cardiopathies valvulaires, on constate en général une amélioration des symptômes. Lorsqu'elles s'accompagnent d'un syndrome d'angine de poitrine, on peut assister à la diminution et même à la disparition des accès. Plusieurs examens radioscopiques n'ont pas montré de variations nettes dans les dilations de l'aorte. En effet, il est évident que l'élément sclérose reste inattaquable mais avant d'en arriver à cette période de sclérose les altérations syphilitiques passent par une période de gomme. On peut alors lutter efficacement contre leur évolution et contre leur extension progressive qui se trouve à la base du processus de sclérose. Il en est de même de l'anévrysme aortique dont nous rapportons un cas curieux (observation 14). Dans cet anévrysme de la partie antérieure de la crosse de l'aorte, on a pu constater des variations de volume considérables, les diminutions coïncidant avec le traitement.

Dans ces cas, il semble qu'il faille ne pas les attaquer d'emblée par un traitement trop énergique et se contenter des doses de 0 gr. 20 à raison de deux ou trois fois par semaine. Par contre, il faudra poursuivre le traitement longtemps. Il est, en effet, très bien toléré, beaucoup mieux que ne le sont d'habitude les arsénobenzènes; nous croyons, dans ces cas, à une énorme supériorité de l'iodobismuthate de quinine sur toutes les autres médications antisypilitiques moins actives et plus dangereuses.

Syphilis nerveuse

Obs. 15 (communiquée par M. Fournier, Guénot et Azoulay). *Méningite syphilitique*.

J...., 54 ans, chauffeur. 26 septembre 1921. Début le 22 septembre par céphalée intense et vomissements dans la nuit, le lendemain raideur de tout le corps, il ne peut pas se lever la céphalée persiste intense.

A l'examen, malade calme, lucide, reste les yeux clos, craignant la lumière ; la céphalée intense, continue avec maximum à la région frontale, l'empêche de dormir ; raideur de la nuque ; impossibilité de s'asseoir dans son lit. Signe de Kernig très marqué ; ventre souple n'est pas ballonné ; pas de constipation ; plus de vomissements ; pas de convulsions ; pas de paralysie ; pas de troubles de la sensibilité ; réflexes normaux ; pas de signe de Babinski ; œil artificiel du côté droit ; à gauche, pupille réagit bien ; mouvements de l'œil douloureux. Sensibilité nette aux points d'émergence du trijumeau. Pas de troubles intellectuels ; raie méningitique nette ; pas de troubles de la miction : urines claires contenant des traces d'albumine. Tension, Pachon 21-11. Ponction lombaire donne liquide jaune clair hypertendu (lymphocytes 400 ; albumine : flocon ; Wassermann ultrapositif, xanthochromie).

Du 27 septembre au 20 octobre, 7 injections à 0, 30.

29 septembre, légère amélioration : atténuation de la céphalée ; la raideur est légèrement diminuée.

30 septembre. Ponction lombaire (liquide non hypertendu, 38 éléments, xanthochromie) traces d'albumine dans les urines ; l'amélioration persiste.

1^{er} octobre, grosse amélioration, l'hyperesthésie et la céphalée ont presque complètement disparu ; un peu de raideur persistante.

3 octobre, le malade se lève et peut marcher ; ponction lombaire (12 éléments, xanthochromie).

7 octobre, Légère poussée fébrile ; légère stomatite.

17 octobre, le malade se lève toute la journée et mange ; ponction lombaire (7 éléments, trace de bismuth).

23 octobre, petite ulcération gingivale au niveau de la molaire supérieure gauche.

Du 1^{er} au 9 novembre, 4 injections à 0 gr. 20.

1^{er} décembre, liquide céphalo-rachidien clair, 4 éléments, Benjoin +, albumine 0,48, Wassermann partiellement positif, bismuth, traces.

Dans le sang = Wassermann faiblement positif.

15 janvier 1922, légère reprise cyto-sérologique. Liquide céphalo-rachidien (20 éléments, Wassermann, suspect). Dans le sang, Wassermann positif partiel ; le malade continue à bien aller.

15 février, liquide céphalo-rachidien (4 éléments. Albumine 0 gr. 40 ; Wassermann négatif). Dans le sang, Wassermann négatif.

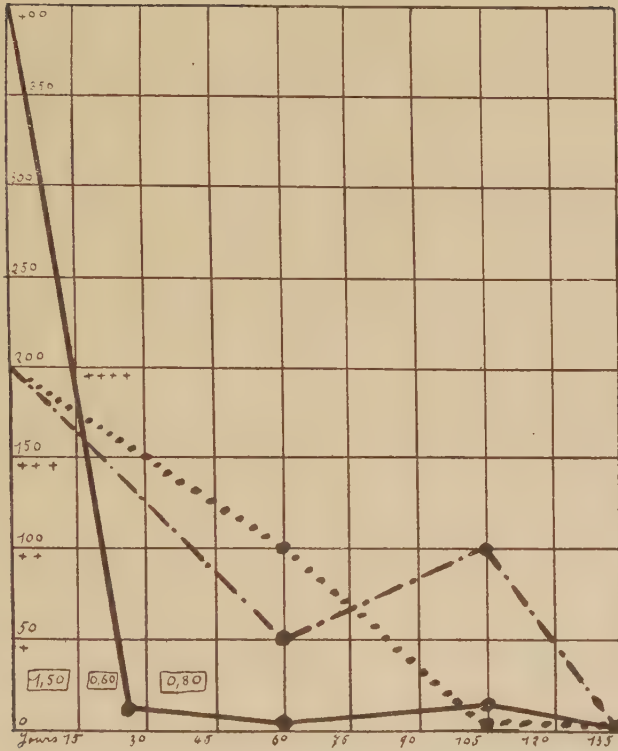
15 mars, le malade va bien, n'a présenté aucun phénomène fonctionnel, sauf parfois quelques étourdissements.

Du 15 mars au 15 avril, nouvelle série de 10 injections à 0 gr. 20.

15 avril, le malade va bien n'a plus eu d'étourdissements.

MÉNINGITE SYPHILITIQUE

(Observation 15)



Courbe N° 3

Lymphocytose : ———

Wassermann dans le sang :

Wassermann dans le L. C. R. : . — . — .

Les doses injectées sont encadrées.

Obs. 16 (communiquée par M. Azoulay).

Madame D..., 26 ans, a été mariée deux fois. Le premier mari était syphilitique et se soignait pour cela. Elle s'est remariée en juillet 1921 et a été enceinte aussitôt.

Actuellement, 26 décembre 1921 grossesse de quatre mois. N'a jamais eu aucun accident, ni primaire ni secondaire mais, trois mois après son premier mariage, a eu des maux de tête intenses surtout la nuit. Ayant des doutes, elle s'est fait faire en novembre 1921 deux Wassermann un à Pasteur ultra-positif, l'autre au Laboratoire municipal ultra-positif. Le deuxième mari a un Wassermann négatif. La malade se plaint toujours de maux de tête. A l'examen, on trouve des réflexes très exagérés avec clonus : Argyll positif, Romberg négatif ; légère incoordination motrice ; pas d'albumine ; grossesse normale (dernières règles datent du 21 août 1921).

Du 6 novembre au 6 décembre, on fait 10 injections de 0 gr. 20. Les maux de tête disparaissent.

Du 26 décembre au 5 avril 1922, on fait 14 injections de 0 gr. 25 tous les 7 jours.

Le 6 février, Wassermann positif partiel.

Le 6 mai, Wassermann négatif. La grossesse se continue normalement.

Obs. 17 (communiquée par MM. Fournier, Guénot et Azoulay). Névrite optique.

R... L..., 23 ans, maçon, contracte en mai 1920 un chancre induré du gland pour lequel il est traité par 6 injections intraveineuses de Novar et en même temps une série de biiodure de mercure. En mai 1921, crise de rhumatisme articulaire aigu qui dure 8 jours. Le malade ressent des palpitations avec dyspnée d'effort.

Il y a 3 semaines, pendant son travail, a un éblouissement (vue trouble) avec lourdeur de la tête, il se cramponne de peur de tomber mais pas de chute et au bout de quelques minutes, tout rentre dans l'ordre.

Une $\frac{1}{2}$ heure après, il sent sa parole s'embarrasser et pendant 8 jours, la parole reste embrouillée mais intelligible avec une gêne des mouvements de la langue, gêne qui existe également dans la mastication. Huit jours après, l'intégrité de la parole est revenue progressivement et tout est normal pendant quelques jours lorsque subitement dans la journée, le malade ressent une céphalée sus-orbitaire avec vomissements, nausées et trouble de la vue qui persiste depuis marqué surtout pour la lecture.

28 novembre 1921, le malade entre dans le service de M. Fournier. La station debout et la marche sont normales. Pas d'incoordination. Les réflexes normaux aux membres supérieurs et au membre inférieur gauche sont exagérés au membre inférieur droit avec trépidation épileptoïde du même côté droit. La sensibilité et les réflexes cutanés sont normaux. L'auscultation du cœur révèle un rétrécissement mitral avec insuffisance d'origine rhumatismale. L'examen de l'œil montre un début de névrite optique avec légère sclérose du nerf optique, léger rétrécissement du champ visuel pour les couleurs seulement et une acuité visuelle normale. Ponction lombaire (liquide céphalo-rachidien clair hypertendu ; 6 éléments ; albumine 0 gr. 40 ; Wassermann positif). Dans le sang : Wassermann positif. Du 29 novembre au 28 décembre, 12 injections à 0 gr. 30 ; 26 décembre, même état de l'œil.

4 janvier 1922, Ponction lombaire (4 lymphocytes, albumine 0,25, Wassermann positif partiel, traces de bismuth).

9 janvier, Examen de l'œil ; il n'y a plus de stase papillaire, les veines ont un calibre normal.

27 janvier, la vue est redevenue normale, le malade se plaint de quelques maux de tête. Dans le sang : Wassermann négatif.

Obs. 18 (communiquée par MM. Fournier, Guénot et Azoulay). Tabès avec crises gastriques.

H... V..., 36 ans, typographe, aucun accident syphilitique connu ; marié sans enfant ; sa femme n'a pas eu de fausses couches.

Depuis 1916, crises douloureuses au niveau des jambes (douleurs térébrantes à irradiations ascendantes) durant 5 à 24 heures et se reproduisant 3 à 4 fois par semaine ; troubles de la marche avec un peu d'ataxie des membres inférieurs sans incoordination des membres supérieurs. En 1920, il consulte à Saint-Louis où on lui fait une ponction lombaire, un Wassermann qu'il sait avoir été positif et on le soigne par une première série de 8 injections de 914 jusqu'à 60 centigrammes et, après un mois de repos, par une nouvelle série de 3 injections atteignant 70 centigrammes. Les douleurs régressent un peu mais les crises gastriques apparaissent depuis novembre 1920, à n'importe quel moment du jour ou de la nuit, il est pris une dizaine de fois par jour de douleur stomacale avec vomissements incoercibles et salivation très marquée. Il maigrit de 15 kilos en un an.

Le 17 novembre 1921, il entre dans le service de M. Fournier. Les crises douloureuses des jambes alternent avec les crises gastriques. A la marche, incoordination ; perte du sens musculaire ; signe de Romberg ; réflexes rotuliens et achilléens sont abolis ; pas de Bakinski ; les réflexes cutanés existent ; inégalité pupillaire (pupille gauche plus grande que pupille droite). Signe d'Argyll ; pas de lésion du fond de l'œil.

Ponction lombaire (liquide céphalo-rachidien hypertendu, un peu hémorragique, Wassermann positif). Dans le sang, Wassermann négatif.

Du 17 novembre 1921 au 16 décembre, on lui fait 12 injections à 0 gr. 30. Les crises gastriques qui duraient 12 heures les premiers jours, s'espacent et ne durent plus que 5 heures au début de décembre. Le 12 décembre, le malade, qui était resté 6 jours sans avoir de crises, avant eu seulement un jour des douleurs fulgurantes peu vives, présente aujourd'hui une crise gastrique de trois heures. Son poids a augmenté de 3 kilos.

22 décembre, le malade a une crise gastrique de trois heures, il n'en avait pas eu depuis 10 jours, il a pris cinq kilos en un mois.

25 décembre, ponction lombaire (liquide clair, albumine 0,30, 3 lymphocytes, présence de bismuth, Wassermann faiblement positif). Dans le sang Wassermann positif partiel. ✓

Du 11 janvier 1922 au 12 février, 12 injections à 0,30. Le 15 janvier, le malade a la grippe ; il ne présente plus de crises gastriques ni de douleurs fulgurantes.

Le 12 février, ponction lombaire (albumine 0,15, lymphocytes 4, Wassermann faiblement positif, traces de bismuth). Dans le sang, Wassermann négatif.

14 février, sort de l'hôpital et reprend son travail ; son poids a augmenté de 8 kilos en trois mois.

12 mars, a eu, pour la première fois depuis trois mois, une crise gastrique de 4 heures.

Du 12 mars au 10 avril, on lui fait une série de 10 piqûres à 0 gr. 30. Il présente une fois une crise gastrique de 3 heures.

2 mai, a eu quelques petites crises légères mais va bien et continue son travail.

Obs. 19 (Service de M. Lortat-Jacob). Tabès précoce.

J... L..., 28 ans, mécanicien, a eu en novembre 1916 un chancre soigné par une série d'huile grise et 3 séries de galyl avec 2 mois d'intervalle entre chacune. En mai 18, arrêt du traitement. En juillet 1920, on lui découvre un tabès précoce (caractérisé par abolition des réflexes achilléens et rotuliens, signe de Romberg, signe d'Argyll et ataxie très marquée) et on le soigne par une série d'arsénobenzol (total 4 gr. 85), et une série de cyanure, l'ataxie disparaît. Depuis, on lui fait une série d'huile grise et une série de Novar (total 3 gr. 90). En novembre, 8 Novar de 0,15 à 0,30.

11 mars 1922, il entre dans le service de M. Lortat-Jacob, se plaignant de douleurs lancinantes dans l'omoplate et le coude gauche présentant du tatonnement, pas d'ataxie, un Romberg léger, des réflexes normaux

aux membres supérieurs, abolis aux membres inférieurs avec une légère incoordination, signe d'Argyll positif avec inégalité pupillaire.

Ponction lombaire (lymphocytes 2,3, albumine 0,40 Wassermann ultra-positif, Benjoin positif). On lui fait 2 injections de Novar à 0,30 et du cyanure intraveineux. Le malade présente des douleurs très intenses en ceinture qui l'empêchent de dormir et lui font passer des nuits complètement sans sommeil.

Du 28 mars au 21 avril, 12 injections à 0 gr. 30.

Le 1^{er} avril, légère amélioration, douleurs moins intenses.

3 avril, amélioration. Le malade a pu dormir pendant 6 heures.

10 avril, le sommeil est normal, plus de douleur.

14 avril, le malade sort de l'hôpital et recommence à travailler.

29 avril, excellent état; on recommence une nouvelle série de 0,30 à raison d'une injection par semaine.

13 mai, excellent état. Ponction lombaire (8 éléments), albumine 0,30, Wassermann +.

Obs. 20 (communiquée par MM. Fournier Guénot et Azoulay). Paralyse générale.

Ch..., 27 ans, chauffeur, nie tout antécédent de syphilis, sa femme a fait deux fausses couches après lesquelles elle a eu deux filles bien portantes.

Il y a 8 jours, vers 11 heures du soir, en conduisant son taxi, n'a plus su où il allait et souffrant de la tête ne pouvant plus lire les inscriptions des rues il abandonne sa voiture et rentre chez lui en tramway.

18 novembre 1921, entre dans le service de M. Fournier. Expression de physionomie très variable, expansif, bavard, rit sans motifs, mais, méfiant, dit qu'on va le rendre fou en l'interrogeant (idée de persécution). Il a la hantise de son mal qui revient continuellement en même temps qu'il se vante de ses sentiments de bon père de famille, de bon travailleur fort et adroit. N'a pas de désorientation mais troubles de la

mémoire, il lit bien mais explique difficilement ce qu'il vient de lire; écrit bien; prononce bien les mots d'épreuve. Pas de dysarthrie. Léger achoppement; pas de troubles de la sensibilité; a conservé le sens des attitudes, des mouvements passifs, le sens stéréognostique. Pas d'adiadococynésie. Pas de troubles sphinctériens; inégalité pupillaire avec myosis à droite; signe d'Argyll et pas d'accomodation à droite. Les réflexes achilléens, rotuliens sont vifs des deux côtés. Pas de clonus; pas de Babinski. A l'auscultation du foyer aortique, léger clangor. Ponction lombaire (lymphocytes 32, albumine en flacon, Wassermann ultra-positif).

Dans le sang, Wassermann positif.

Du 18 novembre au 13 décembre, 12 injections à 0 gr. 30.

25 décembre, ponction lombaire (lymphocytes 13, albumine 0,60, Wassermann positif partiel, présence de bismuth). L'état du malade s'est amélioré, ses troubles mentaux sont moins marqués, il n'a plus de crises délirantes la nuit, il compte assez bien. ✓

Du 18 janvier 1922 au 18 février 1922, 12 injections à 0 gr. 30; Wassermann positif le 15 février.

14 mars, va assez bien; on refait une nouvelle série à une injection par semaine.

Obs. 21 (Service de M. Bergé). Paralyse générale.

N... A..., 40 ans, briqueteur, 16 février 1922. A l'interrogatoire, il est difficile de fixer l'attention du malade qui ne répond pas directement aux questions qu'on lui pose ou répond à côté avec des idées dominantes et des troubles manifestes de la mémoire et de la logique. Agité, il a présenté de l'agitation incohérente nocturne. Visage hébété et parole bredouillante presque incompréhensible; dysarthrie manifeste; impossibilité de prononcer les mots d'épreuve; fort tremblement des lèvres. Il peut lire les titres écrits en gros caractères et arrive à les recopier mais avec une écriture sinueuse passablement tremblée: il y renonce au troisième mot. La marche est molle, hésitante, il trébuche au moindre obstacle et fait

très difficilement une vingtaine de pas. Tremblement de la langue et des lèvres ; pas de troubles des sphincters ; pas de troubles de la sensibilité. Les réflexes rotuliens et achilléens sont vifs avec un léger clonus des pieds ; inégalité pupillaire ; signe d'Argyll.

Ponction lombaire (lymphocytes 60, albumine 0,80 Wassermann ultra-positif). Dans le sang, Wassermann positif.

Du 20 février au 7 avril, 12 injections, les 3 premières à 0 gr. 25, les autres à 0 gr. 30.

Le 12 avril, le malade a notablement bénéficié du traitement, il marche beaucoup mieux, sort dans le jardin dont il fait plusieurs fois le tour ; marche correctement, à grands pas, très vite ; il est moins hébété, il est tranquille, rend beaucoup de services dans la salle, porte des seaux d'eau, l'amélioration est patente. Il conserve pourtant sa dysarthrie un peu atténuée seulement ; il a son aspect euphorique, est « bon enfant » ; il a une certaine initiative, fait preuve de mémoire en fournissant divers renseignements sur sa femme. Son écriture est nettement moins tremblée.

A partir du 11 avril, une injection à 0,30 par semaine pendant 10 semaines.

Le 9 mai, toujours en amélioration ; l'écriture est beaucoup moins tremblée comme on en juge par la comparaison des spécimens conservés. Ponction lombaire (lymphocytes 4, albumine 0 gr. 10 Wassermann faiblement positif 2 doses). Dans le sang, Wassermann négatif.

Action sur la Syphilis nerveusé

Nous étudierons d'abord l'action de la médication sur les différentes réactions méningées qui accompagnent les manifestations de la syphilis nerveuse et enfin l'action heureuse qu'on peut espérer en retirer contre l'apparition et l'évolution des processus de sclérose cérébrale ou médullaire surtout dans le cas de tabès ou de paralysie générale.

Dans la *méningite aiguë* dont nous reproduisons une observation typique (observation 15), l'action a été manifeste. La raideur de la nuque a diminué dès le lendemain de la première injection; l'hyperesthésie et la céphalée ont disparu au troisième jour en même temps que l'amélioration de l'état général était considérable; enfin, 15 jours après, le malade pouvait se lever et marcher toute la journée sans fatigue. A part quelques étourdissements dans les premiers mois, disparus depuis, le malade allait bien et reprenait son travail qu'il a continué sans fatigue depuis quatre mois. La courbe n° 3 indiquant l'état du liquide céphalo-rachidien est significative. La lymphocytose, atteignant 400 éléments à l'entrée, passe, à 38 éléments trois jours après, à 12 éléments six jours après, à 7 éléments 20 jours après, présente une légère reprise (20 éléments) deux mois après et redescend à 4 éléments après une cure faite dans le mois suivant. Le Wassermann très positif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien devenait

négatif un peu plus rapidement dans ce dernier que dans le sang (phénomène que nous avons observé dans la plupart des observations).

Dans la *méningite chronique*, nous avons vu dans un cas de méningo-myélite (observation 16) les maux de tête disparaître en trois jours, dans un cas de névrite optique (observation 17) la vue redevenir normale en un mois. En même temps, on assistait à la chute rapide du nombre des lymphocytes et à la négativation du Wassermann.

Cette action remarquable du traitement, à la fois sur les manifestations cliniques et sur les réactions humérales, s'explique par la présence du Bismuth qui a toujours été retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien dès le 2^e jour après son injection et s'y maintient jusqu'à 20 jours après la fin d'un traitement de 12 injections, constituant ainsi un véritable bain bismuthé. En étudiant les voies d'élimination du Bismuth, nous avons déjà indiqué les recherches faites par MM. Aubry et Demelin dans le service de M. Fournier. Les mêmes constatations ont été faites par M. le professeur Jeanselme et M. Pomaret. Quand on se rappelle l'imperméabilité absolue des méninges à l'arsenic (réaction d'Abelous), on comprend que vraiment la médication par le Bismuth doit être mise au premier rang pour le traitement de la syphilis nerveuse. On peut donc espérer agir beaucoup plus activement par cette médication contre les *méningites syphilitiques latentes* qui ont pris ces derniers temps une importance considérable, depuis qu'on a montré leur fréquence à la période secondaire et depuis qu'on a supposé qu'elles pouvaient être la cause directe des

affections nerveuses parasymphilitiques : tabès et paralysie générale, dont on préviendrait ainsi l'éclosion en agissant avant la période de sclérose et de lésions nerveuses. Dans le *tabès* nous avons vu des améliorations remarquables. Dans un cas (observation 18), des crises gastriques sont devenues moins intenses, se sont espacées pour disparaître à peu près complètement en quinze jours en même temps que le poids du malade augmentait (cinq kilos en un mois) ; chez un arsénorésistant ayant subi sans succès des cures arsénicales et mercurielles complètes (observation 19), les douleurs fulgurantes empêchant tout sommeil ont disparu complètement au dixième jour du traitement. En même temps, les réactions humérales étaient remarquablement modifiées. Dans tous les cas, le nombre des lymphocytes et la quantité d'albumine diminuaient dans le liquide céphalo-rachidien dont le Wassermann devenait négatif un peu plus tardivement que celui du sang.

Nous rapportons deux observations (20 et 21) de *paralysie générale* où l'amélioration des troubles mentaux a été manifeste en même temps que, dans un cas, les troubles moteurs (parole, écriture, marche) étaient très atténués. Là encore, mêmes résultats sur les réactions humérales.

En résumé, si le foyer de sclérose cérébrale ou médullaire reste inattaquable ou, tout au plus, ne peut qu'être arrêté dans son évolution, il est certain que la médication bismuthée est une arme remarquable contre le processus de méningite qui les accompagne, les entoure et les crée. La présence du Bismuth dans le liquide céphalo-rachidien, les effets obtenus sur les réactions humérales et l'atténuation rapide des symptômes

en font, croyons-nous, la médication de choix dans la syphilis nerveuse. De plus, les malades présentant des lésions de syphilis nerveuse sont souvent des arséno-résistants et il y a intérêt à les soigner par la médication bismuthée, Ajoutons que c'est une médication fort bien tolérée et pouvant être continuée longtemps. Il est évident que, comme pour les arséno-benzènes, on ne pourra juger que dans de nombreuses années de sa valeur comme préventif des accidents nerveux tardifs de la syphilis.

Arséno-résistants

Obs. 22 (Service de M. Fournier).

D... A..., 27 ans, mécanicien, a eu, il y a 4 mois, un chancre du frein, traité par cinq piqûres de 914, dont la dernière a déclenché une violente crise nitritoïde. Depuis un mois, apparition de plaques muqueuses du prépuce et du fourreau avec phimosis. Plaques muqueuses de la commissure labiale droite. Adénopathie bi-inguinale; alopecie.

29 juin 1921, Wassermann positif.

Du 2 juillet au 10 juillet, le malade reçoit tous les 2 jours une piqûre de Stovar (les 8 premières à 0,90 les deux dernières à 1,20). Les plaques sont cicatrisées depuis le 8 juillet mais le 6 août, nouvelles plaques muqueuses préputiales où on constate la présence de nombreux tréponèmes.

Du 6 août au 13 septembre, on fait 12 injections à 0 gr. 20 d'iodobismuthate de quinine.

Les plaques diminuent à partir du 13 et sont cicatrisées le 18 août.

Le 16 septembre Wassermann négatif, va bien, aucune plaque muqueuse; rien aux dents.

En octobre série de cinq injections à 0,20 et en janvier 22, autre série de cinq injections à 0,30.

Revu le 17 janvier, dans les cinq derniers mois, il n'a fait aucun accident et quatre Wassermann faits en octobre, en novembre, en décembre et en janvier ont tous été négatifs.

Obs. 23 (Service de M. Lortat-Jacob).

M... L..., 23 ans, électricien, 14 septembre 1921, présente un chancre du prépuce datant de 6 jours avec nombreux tréponèmes, Wassermann négatif. De septembre à novembre, il reçoit 6 gr. de Novar (maximum à 0,60) et fait un érythème arsenical. Le 16 janvier 1922, Wassermann ultra-positif et plaques muqueuses préputiales, on lui fait 6 injections de cyanure. Il fait une pleurésie diaphragmatique, pendant l'évolution de laquelle, tout traitement est suspendu.

Du 21 mars au 28 mars, il reçoit quatre piqûres de cyanure.

Le 11 avril 1922, plaques muqueuses du prépuce et enduit gélatineux sur l'amygdale gauche, Wassermann ultra-positif.

Du 11 avril au 6 mai, on lui fait 12 injections à 0 gr. 30 d'iodobismuthate de quinine.

Le 18, on note une amélioration sensible et le 22 avril, tous les accidents ont disparu.

Obs. 24 (Service de M. Lortat-Jacob).

M... C..., 42 ans, infirmier, a un chancre en septembre 1921 et reçoit d'octobre à novembre 10 cyanures et 3 gr. 95 de Novar, en janvier 2 gr. 85 de Novar. Huit jours après la fin de cette dernière série, on constate la présence de syphilides érosives sur les bourses. En mars on lui fait 10 injections de cyanure et 2 gr. 70 de Novar.

Le 22 avril, plaques muqueuses labiales et vélo-palatines très nombreuses.

Du 22 avril au 19 mai, on lui fait 12 injections à 0 gr. 30 d'iodobismuthate de quinine.

Le 5 mai, les plaques sont toutes cicatrisées. Wassermann +.

ACTION CHEZ LES ARSÉNO-RÉSISTANTS

On voit par les observations 22, 23, et 24 qui précèdent et, par l'observation 28 qui va suivre que le traitement donne chez les stovénarsorésistants aussi bien que chez les arséno-résistants d'excellents résultats absolument comparables à ceux qu'il donne chez les autres malades. On comprend aisément que la médication puisse, dans ces cas, rendre les plus grands services. Les deux derniers malades sont trop récemment traités pour qu'on soit assuré que des rechutes ne soient pas à craindre. Parmi les nombreux arsénorésistants traités dans le service de M. Fournier depuis dix mois nous n'en avons relevé qu'un cas chez un malade irrégulièrement traité.

Intolérants

Obs. 25 (Service de M. Fournier).

L... D..., 25 ans, peintre, a eu (il y a 4 mois) un chancre pour lequel il a reçu à l'Institut prophylactique 3 injections de Novar (0,15 — 0,30 — 0,30) à la suite desquelles il a eu, pendant 8 jours, une érythrodermie arsenicale scarlatiniforme qui a nécessité son entrée à Beaujon.

Le 6 décembre 1921, entre dans le service de M. Fournier. Wassermann ultra-positif.

Du 7 décembre 21 au 4 janvier 22, il reçoit 12 injections d'iodo bismuthate de quinine à 0 gr. 30 sans présenter aucun accident.

Le 2 janvier Wassermann positif partiel.

Du 9 janvier au 1^{er} mai, il reçoit une série de 10 piqûres à 0 gr. 30 sans présenter le moindre trouble.

Le 1^{er} mai, Wassermann négatif.

Obs. 26 (Service de M. Lortat-Jacob).

Des..., 29 ans, a eu en 1915 un chancre pour lequel il reçoit une série de cyanure et d'huile grise. En 1917 après une injection de Novar, il fait une érythrodermie exfoliante qui entraîne l'arrêt de tout traitement. En 1918, une injection de 0 gr. 15 de Lumysol produit le soir même de l'œdème, un érythème scarlatiniforme avec suintement et desquamation qui dure 15 jours. En 1919, il reçoit 4 séries d'huile grise.

Le 25 avril, il entre dans le service de M. Lortat-Jacob ; son Wassermann est positif on lui commence une série d'iodobismuthate de quinine à 0 gr. 30 à raison de 3 par semaine sans qu'il présente le moindre accident.

Il est inutile d'insister sur l'importance des accidents observés au cours du traitement par les arsénicaux depuis les nausées, la céphalée, la fièvre, les éruptions, les troubles gastro-intestinaux, l'albuminurie, l'ictère, les troubles cardiaques jusqu'à la crise nitrittoïde et l'apoplexie sérieuse mortelle dans quelques cas heureusement rares. Dans ces cas, la médication par l'iodobismuthate de quinine est très bien tolérée tout en restant une médication très énergique.

Albuminuriques

Obs. 27 (1) (Service de M. Lortat-Jacob).

P... F..., a eu en novembre 1920 un chancre soigné dans le service de M. Darier par une série de Novar (total 3 gr. 25) et 3 séries d'huile grise. En juillet 1921, au moment de recommencer une nouvelle série de novar on découvre 3 gr. d'albumine par litre. On essaie 1° du Novar par doses croissantes (0,5 — 0,10 — 0,15 — 0,20 — 0,30), l'albumine augmente; 2° le cyanure et le benzoate, l'albumine reste entre 1 gr. 75 et 5 gr.; 3° le repos à la campagne et le régime pendant trois mois, l'albumine est au taux de 2 gr. par litre au retour; 4° dix injections d'énésol intramusculaire à 2 cm³, l'albumine atteint le taux de 10 gr. par litre.

Le 5 avr'l 1922, on commence au malade une série de 10 injections d'icdobismuthate à 0 gr. 30. Les dosages successifs de l'albumine ont donné les résultats suivants : le 5 avril, 6 grammes le 30 avril, 1 gr. 50 — le 15 mai, 0 gr. 90. (1)

Obs. 28 (Service de M. Lortat-Jacob).

B... A..., 35 ans, en juillet 1920, roséole et plaques muqueuses, Wassermann positif; série de Novar (total, 2 gr. 55). Le 27 septembre 1920, Wassermann négatif, 5 piqûres d'huile grise.

Le 6 décembre 1920, Wassermann positif. En janvier 1921, albuminurie et œdème des jambes à la suite d'une piqûre de Novar, on fait 3 novar glucosé intramusculaires, l'albuminurie atteint 10 gr. par litre.

(1) Cette observation ainsi que la suivante nous a été communiquée aimablement par M. Roberti (ancien interne du service de M. Darier) qui suit le malade et le soigne dans le service de M. Lortat-Jacob.

En février 21, série de cyanure, Wassermann négatif; albumine 2 gr., en mai 21, série de cyanure, albumine 10 gr., Wassermann positif. En novembre 21, plaque muqueuse anale où sont trouvés des tréponèmes, on fait 3 Novar à 0.05 et l'albuminurie atteint 6 gr.

Le 5 avril 1922, entre dans le service de M. Lortat-Jacob on trouve 4 gr. d'albumine par litre.

Du 5 avril au 4 mai, on lui fait 12 piqûres d'iodobismuthate de quinine à 0 gr. 30 et on voit le taux de l'albumine s'abaisser progressivement de 4 gr. à 0 gr. 90. On continue l'iodobismuthate à raison d'une piqûre à 0 gr. 30 par semaine et le 13 mai on constate 0 gr. 60 d'albumine.

*
* *

Les deux observations 27 et 28 qui précèdent dont on peut rapprocher l'observation 8 de néphrite syphilitique secondaire prouvent, de même qu'un certain nombre d'observations recueillies dans le service de M. Fournier, que le traitement par l'iodobismuthate de quinine influence l'albuminurie d'une façon très heureuse. Ce traitement rendra donc les plus grands services dans les cas de néphrite où, les arsenicaux et le mercure très toxiques pour l'épithélium rénal, sont si difficiles à manier. Tout porte à croire que, dans les conditions du traitement, le Bismuth n'est pas toxique pour le rein car les examens d'urines répétés, faits chez tous les malades traités, n'ont jamais montré l'apparition d'albumine au cours du traitement par l'iodobismuthate de quinine.

Traitement et Grossesse

Nous avons recueilli cinq observations de grossesses traitées par l'iodobismuthate de quinine. Dans deux cas, la grossesse

s'est continuée normale et s'est terminée par l'accouchement à terme d'enfants sains et bien constitués. Dans un troisième cas qui fait l'objet de l'observation 16, la grossesse a atteint le 8^e mois et se continue sans accident. Dans un quatrième cas, la fausse couche s'est produite au 4^e mois mais il est difficile d'incriminer le médicament car la malade avait déjà eu six fausses couches au cours de six grossesses précédentes et n'avait pu en conduire qu'une à terme, au cours d'une septième grossesse. Enfin, dans le 5^e cas de grossesse et syphilis traitée par l'iodobismuthate de quinine, une fausse couche s'est produite au cours du 5^e mois.

On voit donc que, dans certains cas, le traitement a été bien supporté, mais il est évident que la présence de la quinine même à de si faibles doses doit rendre circonspect dans son emploi.

Accidents locaux

La piqûre est le plus souvent indolore ou n'est suivie que d'une très légère douleur apparaissant un quart d'heure après et durant une heure ou deux à l'état de vague endolorissement de la région. Souvent due à ce qu'un peu de la dose injectée a fusé hors du muscle dans le tissu cellulaire sous-cutané, on en diminue beaucoup la fréquence en utilisant une bonne technique pour les injections, et en laissant le malade immobile pendant 10 minutes ou 1/4 d'heure après la piqûre. Hors, ces fautes de technique facilement évitables, il est difficile de prévoir l'apparition de la douleur : il y a un facteur individuel certain, et même quelques malades ont souffert après une des dernières injections de la cure alors que toutes les autres piqûres avaient été indolores.

La douleur a été très rarement accompagnée d'une légère tuméfaction rouge superficielle cédant rapidement à l'application de compresses humides et chaudes.

La présence de kystes huileux, de nodosités n'a jamais été constatée sur le total de plus de deux mille injections faites avec l'iodobismuthate de quinine.

Stomatite

Grand signe d'imprégnation de l'organisme par le bismuth, la stomatite est le plus fréquent des signes d'intolérance.

Elle a, de ce fait, longtemps empêché d'utiliser l'action thérapeutique des sels de bismuth par voie interne et elle a été une grande gêne dans les premiers essais faits pour les employer dans le traitement de la syphilis.

Un grand facteur domine l'étiologie de la stomatite c'est l'état antérieur de la bouche. Son début a toujours lieu au voisinage d'une dent cariée, d'un chicot, si bien que l'aphorisme « pas de dents, pas de stomatite » cité pour le mercure est encore vrai pour le bismuth. Très rare chez les malades de la ville, elle est beaucoup plus fréquente chez les malades d'hôpital aux dents abimées et n'observant pas les précautions d'hygiène buccale.

Les premières manifestations de la stomatite bismuthique consistent en pigmentations se présentant sous deux formes : soit le liseré, soit les pigmentations circonscrites. Le *liseré bismuthique* apparaît en général vers la cinquième ou la sixième injection, il débute le plus souvent à la base des incisives médianes inférieures, d'autres fois au voisinage d'une dent cariée et prend la forme d'un croissant de coloration noir brunâtre. Il peut rester stationnaire ou s'étendre au rebord gingival tout entier en une mince bande rappelant le liseré de Burton. Les *pigmentations circonscrites* se localisent : soit dans le sillon gingivo-labial inférieur sous forme de fines stries bleuâtres, soit sur les lèvres, la face interne des joues laissant des intervalles de muqueuse saine entre leurs plaques gris noirâtre, soit sur la langue qui prend une teinte bleutée particulièrement marquée sur ses bords.

Ces pigmentations disparaissent en général dix jours après

la dernière injection mais peuvent durer plus longtemps. On les trouve dans environ un tiers des cas traités, et le plus souvent sous la forme du liséré. Le malade n'accuse qu'un très léger agacement des gencives et des dents, commandant une surveillance plus grande de l'état de la bouche.

Le deuxième stade de stomatite vraie très rarement atteint, comme nous le verrons, est annoncé par une « *stomatite d'alarme* » analogue à celle décrite par le professeur Fournier pour le mercure. On retrouve ses quatre mêmes modes de début : gingivite médiane inférieure, gingivite périphérique autour des dents cariées, décollement rétromolaire et stomatite génienne et en plus un cinquième mode décrit par M. Louis Fournier, la stomatite du sillon gingivolabial inférieur. Le liséré ou les pigmentations circonscrites se foncent et augmentent en même temps que tout autour la muqueuse prend une coloration rouge vif, se boursoufle, s'œdématie, devient douloureuse. En vingt-quatre heures, à la place de la pigmentation naît une ulcération fine, rouge et saignante. Le malade accuse alors une gêne fonctionnelle légère avec agacement des dents ; la salivation est peu ou pas exagérée, l'haleine d'odeur désagréable mais sans fétidité. Quelques troubles digestifs légers font leur apparition mais l'état général n'est pas modifié. On retrouve la présence du Bismuth dans les urines et la polyurie que nous avons déjà notées comme habituelles dans tous les traitements par le Bismuth en dehors de toute stomatite. Ce sont les seules modifications des urines qui ne contiennent pas d'albumine.

Ce n'est que dans les tous premiers essais, alors qu'on em-

ployait un sel moins pur que le passage à des formes plus graves a eu lieu. C'est donc à dessein que nous ne décrivons pas les formes de stomatite partielle ou diffuse qui ne se rencontrent jamais avec l'iodobismuthate de quinine.

Résumons rapidement la pathogénie telle qu'Azoulay l'a mise au point dans son article « Stomatite bismuthique » paru dans la *Presse Médicale* du 15 février 1922. La présence de bismuth dans la salive et son dépôt sous la muqueuse rompent l'équilibre biologique du milieu buccal, affaiblissent la muqueuse, altèrent les leucocytes. Le terrain est alors préparé pour que le facteur polymicrobien exalte sa virulence, engendre des lésions de la muqueuse. Ces lésions s'ulcèrent et on y trouve le principal agent causal, l'association fuso-spirillaire de Vincent.

Nous envisagerons le *traitement* au point de vue préventif et curatif.

1° *Préventif*, il consistera en hygiène buccale, nettoyage énergique des dents avec une brosse dure plusieurs fois par jour, lavage de la bouche avec une solution de chlorate de potasse.

Dans l'intervalle des cures, on pourra recommander au malade de se faire traiter les dents.

2° *Curatif*. — Sur plus de 2.000 malades traités, l'arrêt momentané du traitement n'a été imposé que deux fois et n'a duré que huit jours. Tout au plus, verra-t-on des ulcérations légères qui ne nécessitent pas l'arrêt des injections. Dans ces cas, on ordonnera de grands lavages au bœck, on touchera les points malades avec une solution de bleu de méthylène à 1 0/0.

On pourra saupoudrer les ulcérations avec un peu de poudre de 914, de 606 ou de Luargol.

Fatigue générale. — Elle est très peu marquée, consiste en une sorte de lassitude qu'on observe d'ailleurs seulement chez les malades qui continuent leurs occupations malgré ce traitement énergique.

Troubles digestifs. — Ils consistent simplement en un léger embarras gastrique avec une longue saburrale mais sans diarrhée.

Marche du Traitement

Nous indiquerons les doses moyennes à injecter mais, dans chaque cas particulier, il y aura lieu de *tenir compte de l'état de santé* de l'individu en se basant sur la constitution, le poids, les antécédents pathologiques de chaque sujet et les tares qu'il peut présenter.

I. — DANS LA PREMIÈRE ANNÉE

1° DANS LE 1^{er} MOIS :

Chez un *homme* bien portant d'un poids moyen de 65 kilos. on peut injecter une dose totale de 3 gr. 60, soit *trois injections à 0 gr. 30 par semaine*.

Chez une *femme* bien portante d'un poids moyen de 55 kilos, on peut injecter une dose totale de 3 gr. 10, soit *trois injections à 0 gr. 25 par semaine*.

2° DANS LES 2^e ET 3^e MOIS :

On peut : soit continuer les mêmes doses en ne les injectant plus qu'une fois par semaine, soit interrompre le traitement pendant un mois.

3° DANS LES MOIS SUIVANTS :

Se baser sur l'état du Wassermann : a) s'il est négatif, laisser le malade au repos pendant un mois, faire un nouveau Wassermann et, de toute façon, faire une cure d'entretien à raison de une injection par semaine pendant dix semaines ;

b) s'il est positif, faire une nouvelle cure de 12 injections à raison de deux injections par semaine.

Ensuite après un repos de une à deux semaines faire un Wassermann tous les deux mois ou dans le cas d'un Wassermann positif, refaire 12 injections à un rythme de deux par semaine.

II — AU COURS DE LA DEUXIÈME ANNÉE

Faire un Wassermann tous les trois mois. Si les réactions sont négatives, faire deux cures d'entretien par an. Après un Wassermann positif, faire une série de 12 injections à raison de deux injections par semaine.

III. — AU COURS DES ANNÉES SUIVANTES

Faire un Wassermann tous les six mois. On peut interrompre le traitement et escompter la guérison si quatre réactions sont négatives dans l'année.

* * *

Les directives du traitement que nous venons de donner s'appliquent aux périodes primaires, secondaires et tertiaires. Il y aura lieu de les appliquer avec la plus grande rigueur dans les cas de syphilis ancienne non traitée.

Dans la *syphilis nerveuse* il faut continuer longtemps le traitement à raison de une ou deux injections par semaine suivant le poids et l'âge du sujet en intercalant entre les cures des périodes de repos de un à deux mois.

L'association avec les arsenicaux a été tentée plusieurs fois avec le 914, l'éparséno, le stovar; elle a toujours été parfait-

tement bien tolérée et suivie de résultats identiques. On pourra la réaliser en faisant par semaine une injection de l'arsénobenzène choisi et deux injections d'iodobismuthate de quinine. Seule une plus longue expérience pourra en déterminer la valeur.

Technique des Injections

L'aiguille doit être soit en platine, soit simplement en acier ordinaire, avoir une pointe bien effilée et un calibre moyen (8/10 de millimètre). Sa longueur sera d'au moins 6 centimètres pour pénétrer sûrement jusqu'au muscle. Chez certains sujets exceptionnellement obèses, on se trouvera bien d'employer des aiguilles un peu plus longues (8 à 10 cm.)

On peut employer n'importe quelle *seringue* en verre graduée en centimètres cubes. Nous nous servons d'un modèle de 5 centimètres cubes avec embout. La seringue, son embout et l'aiguille devront être stérilisées ou soumises pendant cinq minutes au moins à l'ébullition. Le flamage de l'aiguille, qui n'est à recommander dans aucune injection huileuse, l'est encore moins pour l'emploi de l'iodobismuthate de quinine.

Les *ampoules* sont d'une contenance de trois centimètres cubes correspondant à une dose de 0 gr. 30. Le produit, en suspension dans l'huile, se trouve déposé aux parties déclives; aussi, on trouve le contenu de l'ampoule partagé en deux zones : au fond, un dépôt rouge vif, le médicament lui-même, au-dessus un liquide faiblement teinté de rouge, l'huile, son véhicule. Un mélange intime s'impose donc. A cet effet, on a disposé dans l'ampoule de très petites billes de verre dont le mouvement permet d'obtenir une suspension plus homogène. Il suffit de renverser l'ampoule, de lui donner une série de chiquenaudes, et de l'agiter vigoureusement pour ob-

tenir une répartition du produit égale en tous points. On se rendra compte si ce degré est atteint en regardant, en « mirant » le contenu de l'ampoule à un bon éclairage. Le liquide doit être uniformément translucide. On comprendra toute l'importance qu'il y a à n'injecter qu'une suspension huileuse parfaitement homogène.

Ayant alors détaché à la lime le col de l'ampoule, on en aspirera la dose à injecter avec la seringue munie seulement de son embout. L'aspiration avec l'aiguille n'est pas à conseiller, elle serait lente et l'aiguille dans son trajet jusqu'au muscle laisserait suinter, dans le tissu cellulaire sous-cutané, quelques gouttes du liquide qui pourraient être une cause d'irritation et de douleur locales.

L'injection doit être rigoureusement intramusculaire; toutes les régions propres aux injections intramusculaires conviendraient donc, mais, pratiquement, seule la région fessière offre de l'intérêt. En dehors de toute autre considération, le fait de présenter une masse musculaire assez considérable pour permettre la série d'injections de la cure suffirait pour en faire le lieu d'élection. A la fesse, la zone injectable est comprise au bout et en dehors d'une ligne oblique allant de l'épine iliaque postéro-supérieure au sommet du grand trochanter (rencontre de son bord supérieur et de son bord postérieur). On opérera : soit sur le malade assis à califourchon sur une chaise et alors on pourra piquer en n'importe quel point de la région des fesses ainsi découvertes, soit sur le malade dans le décubitus ventral et alors on déterminera la zone injectable par les points de repère sus-indiqués.

Penser que l'on aura à pratiquer au moins 12 injections

dans un laps de temps assez court (25 jours), que chaque injection produit une distension limitée de la zone où on la dépose, que la résorption est assez lente. Il y a donc intérêt à ne pas piquer deux fois le même point de la région choisie. Dans ce but, nous conseillons la technique suivante : commencer les injections (en alternant à chaque fois la fesse) sur une ligne parallèle et immédiatement supérieure à l'horizontale passant par la partie supérieure du pli fessier, les disposer, de dehors en dedans, le long de cette ligne en les espaçant de 2 centimètres environ ; en faire ainsi quatre sur chaque fesse, puis, pour les suivantes, repérer une parallèle à la première située 2 centimètres plus haut et disposer les points de piqure de façon analogue. En opérant ainsi on a le maximum de chance d'éviter tout décollement et toute douleur.

Le lieu d'injection étant repéré, le nettoyer avec un tampon d'ouate imbibé de teinture d'iode ou simplement d'alcool à 90.

L'aiguille non montée sur la seringue sera piquée bien perpendiculairement à la peau, en tenant au besoin celle-ci avec deux doigts pour aider la pénétration. Enfoncer l'aiguille dans toute sa longueur « jusqu'à la garde », une fois à destination, se rendre compte si elle n'est pas dans un vaisseau, pour cela attendre 15 à 20 secondes, une demi-minute au besoin, si au bout de ce temps aucune gouttelette de sang n'est venue se montrer à l'orifice de la seringue, plus rien à redouter. Fixer alors la tubulure de l'aiguille, adapter la seringue puis pousser l'injection lentement. Ceci fait, enlever la seringue et retirer l'aiguille soit d'un seul coup brusque, soit en deux temps, ce qui assure encore mieux contre le dépôt de gouttelettes huileu-

ses dans le tissu cellulaire sous-cutané. Terminer par une friction légère du point injecté avec un tampon de ouate pour éviter le reflux huileux qui est d'ailleurs fort rare même sans cette précaution.

Il est bon de recommander au sujet de rester 5 à 10 minutes dans la position dans laquelle il était pendant l'injection. On évite ainsi les contractions musculaires qui pourraient chasser hors du muscle la solution injectée.

Avantages

En traitant de l'action de l'iodobismuthate de quinine sur la syphilis à ses différentes périodes, nous avons tenté de montrer, pour chacun de ces stades, son efficacité sur laquelle nous n'avons pas à revenir ici.

Parmi les composés bismuthiques en usage, l'iodobismuthate de quinine offre peut-être une teneur un peu moins forte en bismuth que certains d'entre eux, mais, il est certainement le mieux toléré et tout porte à croire que la quinine et l'iode contenus sont des adjuvants très utiles. Nous croyons, en particulier, que c'est à l'iode que sont dus ses effets remarquables dans les affections cardiaques et artérielles d'origine syphilitique.

L'iodobismuthate de quinine est d'un emploi très facile et offre à ce point de vue tous les avantages de la voie intramusculaire sur la voie intraveineuse obligatoire pour la plupart des arsénobenzènes. L'injection intraveineuse demande une grande habitude de sa technique ; elle est souvent difficile chez les sujets obèses et chez les femmes un peu grasses. Ses échecs sont humiliants alors que l'injection intramusculaire est très facile à faire. Les petits détails de technique que nous avons donnés ne la compliquent en rien et seront observés très aisément. Nous les avons développés longuement car nous les croyons très efficaces contre les petits inconvénients de l'iodobismuthate de quinine. Nous insisterons à nouveau sur l'indolence habituelle et sur le peu de craintes que doit inspi-

rer la stomatite extrêmement rare et toujours d'une grande bénignité.

Ces légers inconvénients ne sont rien à côté du réel danger que présentent les arsénobenzènes. Ces derniers d'une toxicité très grande ont, de plus, des doses curatives très voisines de leurs doses toxiques alors qu'avec l'iodobismuthate de quinine, l'écart est beaucoup plus grand. Les grands accidents de toxicité précoce ou tardive bien connus et fréquents des arsénobenzènes en rendent le maniement très difficile, presque réservé aux spécialistes. Pour la conduite délicate de leurs doses côtoyant les doses toxiques, il faut en effet très bien connaître leurs accidents pour savoir les prévoir et agir rapidement contre eux par une thérapeutique délicate et difficile à appliquer.

Il nous apparaît donc que le traitement par l'iodobismuthate de quinine apporte une arme réellement efficace contre la syphilis, arme dépourvue de tout danger pour le malade et facile à manier pour le médecin.

Conclusions

- I. — Dans la *syphilis primaire* et dans la *syphilis secondaire* on constate avec le traitement par l'iodobismuthate de quinine : la disparition des tréponèmes en 24 ou 48 heures, la cicatrisation rapide des lésions, la négativation habituelle du Wassermann. Néanmoins, l'action est très légèrement moins rapide sur les lésions et sur le Wassermann mais peut-être plus durable qu'avec les arsénobenzènes. Son emploi associé avec celui de l'arsenic et avec le mercure est très bien toléré ; pour avoir une idée exacte de son efficacité lointaine, il faudra de longues années d'expérience.
- II. — L'iodobismuthate de quinine est remarquablement efficace sur la *syphilis précoce* (type Queyrat).
- III. — Dans la *syphilis tertiaire*, l'action est très rapide sur les lésions de tous genres. L'iodobismuthate de quinine paraît être le médicament de choix dans les cardiopathies et dans les artérites d'origine syphilitique ; il est plus efficace à cause de la présence de l'iode et mieux toléré à cause de sa toxicité plus légère.
- IV. — Dans la *syphilis nerveuse*, on observe certaines améliorations marquées, surtout en présence de lésions des méninges et une influence remarquable sur les réactions humérales (présence du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien). Toujours bien tolérée, la médication peut être poursuivie longtemps.
- V. — On obtient des guérisons rapides, sans récidives, chez

des *sujets arsénorésistants*; on constate une tolérance parfaite et les mêmes effets curatifs chez les intolérants aux arsénobenzènes.

VI. — L'iodobismuthate de quinine n'a jamais provoqué l'apparition d'albumine dans les urines au cours du traitement. Il abaisse le taux de l'albumine dans les néphrites syphilitiques secondaires et il est très bien toléré dans les néphrites toxiques arsenicales.

VII. — La teneur en bismuth de l'iodobismuthate de quinine est un peu moins élevée que celle de certains composés bismuthiques actuellement à l'étude. Il semble cependant avoir une efficacité égale et il paraît être un des mieux tolérés; le plus souvent indolore à la piqure, il ne provoque pas de stomatites vraies.

VIII. — D'un emploi très commode, d'une innocuité absolue, l'iodobismuthate de quinine est une arme puissante contre la syphilis, peut-être la meilleure dans certains cas, très utile dans d'autres.

Bibliographie

- AURRY. — Recherche du bismuth dans les humeurs.
(*Journal de Pharmacie et de Chimie*, janvier 1922).
- AZOULAY. — 1. Syphilis maligne et bismuth (*Bulletin de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie*, Paris, n° 2, 1922.)
2° Stomatite bismuthique. (*Presse Médicale*, 15 février 1922).
- BALZER. — Expériences sur la toxicité du bismuth. (*C. R. Société de Biologie*, 27 juillet 1889).
- BAUDRAN. — Etude sur les émétiques. (*Thèse de Pharmacie*, Paris 1900).
- CHASSEVANT. — 1. Article bismuth (*Dictionnaire de physiologie de Ch. Richet*).
2. *Bulletin Médical*, 13 juillet 1910.
- CARLE. — A propos des traitements par les sels de bismuth (*Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Paris, n° 3, 1922).
- DALCHÉ et VILLEJEAN. — 1. Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth (*Archives générales de Médecine*, août 1887).
2. Nouvelles recherches expérimentales sur la toxicité du Bismuth. (*Bulletin général de Thérapeutique*).
- DEMELIN. — Traitement de la syphilis par le bismuth (*Thèse de Paris*, 1922).
- L. FOURNIER et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par le bismuth.
1. *C. R. Académie des Sciences*, 17 octobre 1921.
2. *C. R. Société de Dermatologie*, novembre 1921.
3. *Journal de Médecine et de Chirurgie*, mai 1922.

GAUCHER et BAILLI. — Sur l'intoxication par le sous-nitrate de bismuth employé dans le pansement des plaies (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1896).

GÉRARD et DAUMIC. — Sur la possibilité d'une intoxication lente après ingestion de sous-nitrate de bismuth dans certains états pathologiques. (*C. R. Société de Biologie*, 8 mai 1897).

KOBERT. — Lehrbuch der Intoxikationen.

LERI, TRANK et WEISSMANN-NETTER. — Syphilis maligne et bismuth (*Bulletin de la Société de Dermatologie*, Paris, n° 1922).

LÉGER. — Sur une réaction caractéristique du bismuth (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1888).

LUCHSINGER, MARTI et MARY. — Effets physiologiques de quelques poisons métalliques.

MANQUAT. — Traité élémentaire de Thérapeutique.

MILIAN et PERIN. — Stomatite bismuthique (*Bulletin de la Société de Dermatologie*, Paris, n° 2, 1922).

ORFILA. — Recherche du bismuth dans les organes après intoxication. (*Annales d'Hygiène* 1842).

PETERSEN. — Un cas d'intoxication par le bismuth (*Deutsche méd. Wuchensch*, n° 25, 1883).

PISENTI. — Sulle alterazioni di alcuni organi prodotte dal bismuto. (*Giornale internazionale dei Scienze medicale*, Napoli, 1888).

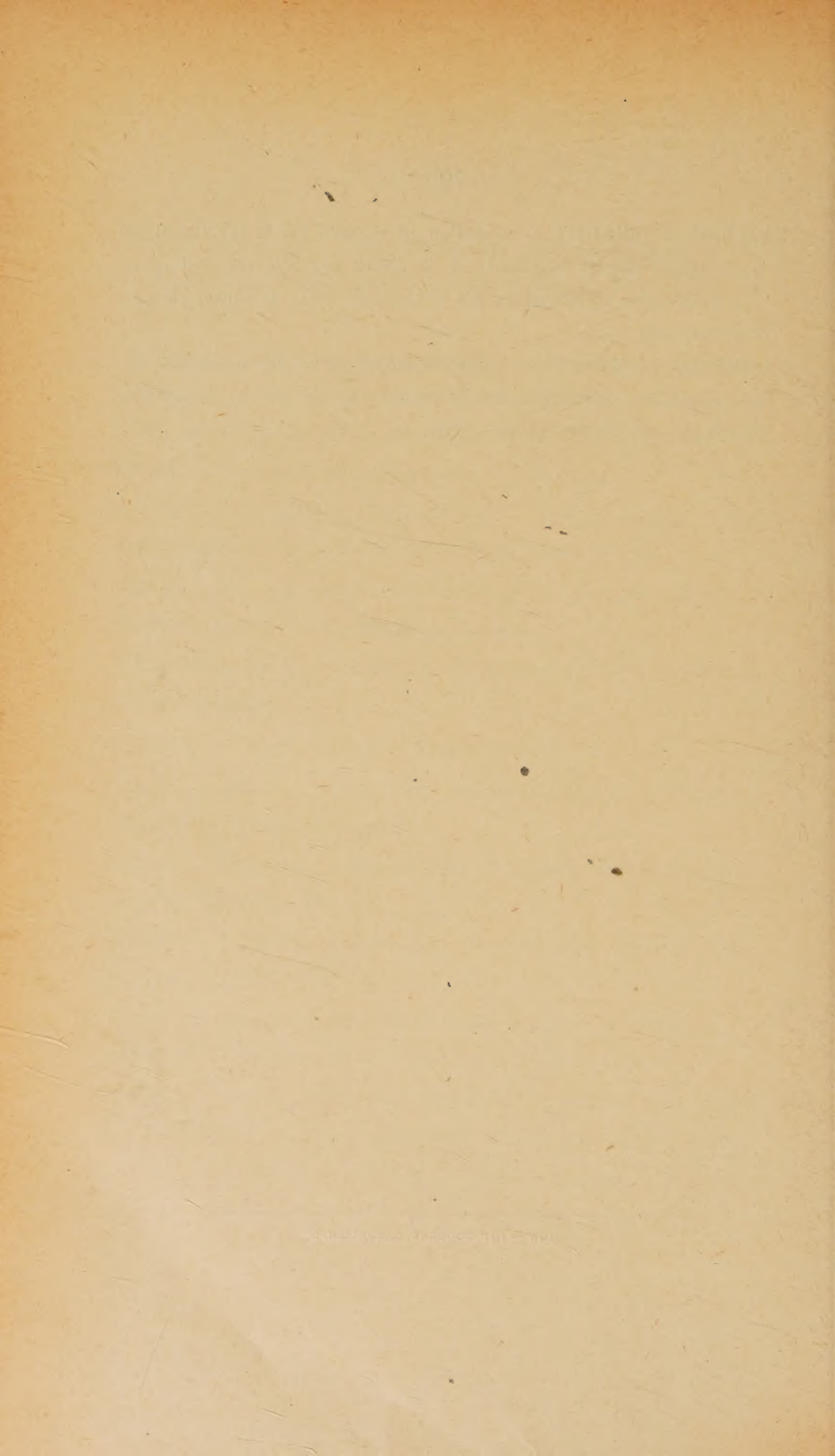
SANTON. — Action comparée du bismuth et de quelques antiseptiques sur le bacille tuberculeux (*C. R. Société de Biologie*, janvier 1913).

SANTON ET ROBERT. — Annales de l'Institut Pasteur, 1916.

LAZERAC et LEVADITI. — 1. Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase du *Nogana* (*C.R. Académie des Sciences*, mai 1921).

2. Traitement de la syphilis par le bismuth. (*C. R. Académie des Sciences*, août 1921).

STEINFELD et MEYER. — Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuths (*Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 1885).



THÈSE

POUR

LE DOCTORAT

